

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 8 月 29 日 (29.08.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/066445 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07D 239/94,
401/06, 401/12, 405/06, A61K 31/517, 31/5377, 31/551,
A61P 43/00, 35/00, 9/10, 17/06

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/01575

(22) 国際出願日: 2002 年 2 月 21 日 (21.02.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2001-45827 2001 年 2 月 21 日 (21.02.2001) JP
特願 2001-353525
2001 年 11 月 19 日 (19.11.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三菱
ウェルファーマ株式会社 (MITSUBISHI PHARMA
CORPORATION) [JP/JP]; 〒541-0046 大阪府 大阪市
中央区平野町二丁目 6 番 9 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 北野 靖典
(KITANO, Yasunori) [JP/JP]; 〒103-8405 東京都 中
央区 日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェル
ファーマ株式会社 東京本社内 Tokyo (JP). 河原 英
治 (KAWAHARA, Eiji) [JP/JP]; 〒565-0831 大阪府 吹
田市 五月が丘東 7-8-502 Osaka (JP). 鈴木 毅
(SUZUKI, Tsuyoshi) [JP/JP]; 〒103-8405 東京都 中央区
日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式
会社 東京本社内 Tokyo (JP). 阿部 大輔 (ABE, Daisuke)
[JP/JP]; 〒103-8405 東京都 中央区 日本橋本町二丁目

2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京本社内
Tokyo (JP). 中條 雅弘 (NAKAJOU, Masahiro) [JP/JP];
〒103-8405 東京都 中央区 日本橋本町二丁目 2 番
6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京本社内 Tokyo
(JP). 上田 直子 (UEDA, Naoko) [JP/JP]; 〒103-8405 東
京都 中央区 日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェル
ファーマ株式会社 東京本社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒541-0044
大阪府 大阪市 中央区伏見町四丁目 2 番 1 4 号 藤村
大和生命ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

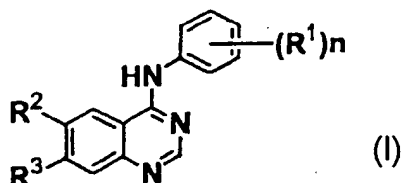
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特
許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: QUINAZOLINE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: キナゾリン誘導体



(57) Abstract: Compounds represented by the following general formula (I): (I) pharmaceutically acceptable salts thereof, hydrates or solvates of the same or mixtures of optically active isomers, racemic compounds or diastereomers of the same which have an excellent protein kinase inhibitory activity specific to tyrosine and, therefore, are usable as drugs, in particular, remedies/preventives for various cancers, diseases caused by arteriosclerosis or psoriasis.

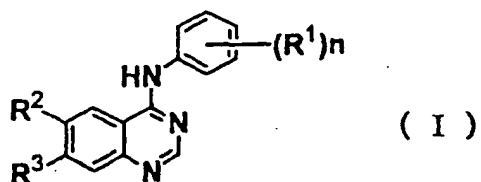
[続葉有]

WO 02/066445 A1



(57) 要約:

一般式 (I)



で表される化合物もしくはその薬学的に許容される塩、それらの水和物もしくは溶媒和物、それらの光学活性体もしくはラセミ体又はそれらのジアステレオマー混合物は、優れたチロシン特異的プロテインキナーゼ阻害活性を有し、医薬、とくに各種癌、動脈硬化に起因する疾患、あるいは乾癬の治療・予防剤などとして有用である。

明細書
キナゾリン誘導体

技術分野

5 本発明は、新規なキナゾリン誘導体に関する。さらに詳しくは、本発明はチロシン特異的プロテインキナーゼ（以下、チロシンキナーゼ）阻害活性を有するキナゾリン誘導体に関する。

また、本発明は、該キナゾリン誘導体及び薬学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物、該キナゾリン誘導体を含有するチロシンキナーゼ阻害剤、並びに
10 抗癌剤、動脈硬化に基づく疾患及び乾癬等のチロシンキナーゼの活性の亢進に起因する疾患に対する治療及び／又は予防薬に関する。

背景技術

癌の化学療法においては、DNA合成の阻害や細胞分裂を直接阻害する薬剤が
15 多く用いられている。これらの薬剤は細胞毒性として働き、急速に分裂する癌細胞に対し有効な場合もあるが、多くの場合、その細胞毒性が癌細胞に限定されないため、正常細胞に対しても強い毒性を示し、その結果、このような薬剤を用いる化学療法では副作用が問題となっているのが現状である。上記以外のメカニズムで作用する別のアプローチとして、癌細胞に対する増殖抑制の選択性を高める
20 方法が知られている。

チロシンキナーゼは蛋白質中のチロシン残基をリン酸化する酵素であるが、細胞の分化、増殖や細胞内情報伝達系において重要かつ中心的な機能を司ることが良く知られている。同時にチロシンキナーゼ活性の制御の破綻は、細胞の分化・増殖や細胞内情報伝達機構の異常をもたらし、多くの疾患の発症に直接的に関与
25 するものと考えられている。たとえば、動脈硬化[*Am. J. Physiol.*, 1991, 260 (4-part 1), C721-C730; *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1993, 192(3), 13 19-1326.等]、乾癬 [*J. Invest. Dermatol.*, 1990, 95, 75-95] の他、チロシン

キナーゼ活性は正常細胞に比べより頻繁に腫瘍細胞において検出されることも見
出されている [Cell, 1987, 50, 823]。なかでもHER 2 (ErbB2またはNeuと
も呼ばれる)、EGF受容体等の増殖因子受容体チロシンキナーゼ (以下、受容
体チロシンキナーゼと記載する。) は癌の形成への関与が大きいことが明らかと
5 なってきており、ヒト癌において受容体チロシンキナーゼ活性が亢進しているこ
とも見出されている [Cancer Res., 1991, 51, 4430-4435; Cancer Res., 199
2, 52, 3636-3641; Cancer Chemother. Pharmacol., 1993, 32, 1-19. 等]。
さらに、これら受容体チロシンキナーゼは脳、肺、胃、腸、膵、頭頸部、食道、
膀胱、腎、前立腺、卵巣、乳、子宮、甲状腺等、多くの腫瘍に過剰に発現してい
10 ることが示されている [Med. Bull., 1991, 47, 87; Expert. Opin. Invest. D
rugs, 1994, 3 (6), 577-595; 特開平 5-208911]。また癌の転移に関係の深い血
管新生においてもEGFレセプターの関与が示されている [J. Biol. Chem., 1
995, 912, 895-898; Cancer Res., 1995, 55, 3772-3776]。したがって、チロ
シンキナーゼを阻害する薬剤が上記疾患の予防や治療薬のみならず、新しい作用
15 機序を有し、多くの癌種に適応しうる副作用の少ない抗癌剤として有用であると
考えられる。これまで種々のチロシンキナーゼ阻害剤が研究されており、特開平
6-73025号公報、特開平 5-208911号公報、日本特許第 29941
65号公報、特表平 12-508657号公報あるいはまたDiane H. Boschelli
により最近の論文 [Drugs of the Future 1999 24(5), 515-537;]で開示され
20 ているが、未だ実用に至っていない。

EGF受容体、HER 2、ErbB3そしてErbB4の4種の受容体はとも
にErbBファミリーに属し、これら受容体同士はヘテロ複合体を形成し細胞内
情報伝達に相互作用が見られる [J. Clin. Oncol. 2001 19(18s), 32s-40s]。
例えば、EGF受容体とHER 2の共発現によりEGF受容体単独による癌化が
25 さらに加速されることが知られている [Cell 1987 58, 287-292]。そして、乳
癌、口腔癌、肺癌等においてEGF受容体とHER 2の共発現があると予後不良
になるとの報告がある [Clin. Cancer Res. 1999 5, 4164-4174]。また、乳癌

においてはEGF受容体とHER2の共発現は内分泌療法抵抗性と関連しているとの報告もある [J. Steroid Biochem. 1989 34, 123-131]。

本発明はEGF受容体チロシンキナーゼを阻害する薬剤そしてEGF受容体チロシンキナーゼとHER2チロシンキナーゼの両方を阻害する薬剤を見いだすことを目的とした。EGF受容体とHER2のデュアル阻害剤は単独のキナーゼにしか作用しない薬剤に比べ適応疾患が広い有利性があるのみならず、デュアル阻害の相乗作用によってより強力な治療効果が得られる点で優れている。

本発明化合物は持続的な酵素阻害作用を持ち、従来から報告されている可逆的な阻害剤に比べて優れた治療効果を得ることができる。

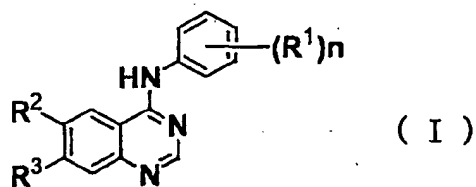
10

発明の開示

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究を進めた結果、特定構造のキノリン誘導体が強いチロシンキナーゼ阻害活性と癌細胞増殖抑制作用を有することを見出し、本発明に到達した。

15 即ち本発明の要旨は、

(1) 下記一般式 (I)

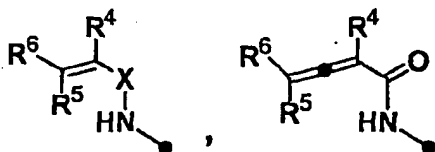


[式中、nは0～3の整数を表し、R¹は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、C₁～C₅アルキル基、C₁～C₅アルコキシ基、-S(O)_fR¹³ (式中、fは0～2の整数を表し、R¹³はC₁～C₅アルキル基を表す。)、-NR¹⁴R¹⁵ (式中、R¹⁴およびR¹⁵はそれぞれ独立して水素原子、C₁～C₅アルキル基、C₁～C₅アルカノイル基又はC₁～C₅アルキルスルホニル基を表す。)、C₂～C₅アルケニル基又はC₂～C₅アルキニル基を表し、

R^2 、 R^3 のいずれか一方は、

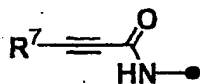
$R^{27}SO_2NH-$ (式中、 R^{27} はホルホリノ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表す。)、 $(R^{28}SO_2)_2N-$ (式中、 R^{28} はホルホリノ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表す。)、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、

5 $MeCOCH_2CO-$ 、 $MeSCH_2CH_2CO-$ 、 $NCCH_2CO-$ 、



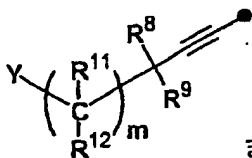
(式中、 X は $-C(O)-$ 又は SO_2- を表し、 R^4 、 R^5 および R^6 はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、又はハロゲン原子、ホルホリノ基、 $4-C_1 \sim C_5$ アルキルピペラジン-1-イルもしくはジ($C_1 \sim C_5$ アルキル)アミノで置

10 換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表す。)、又は、

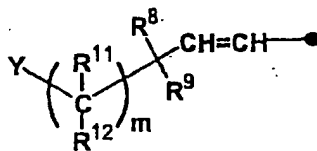


(式中、 R^7 はハロゲン原子、ホルホリノ基、 $4-C_1 \sim C_5$ アルキルピペラジン-1-イルもしくはジ($C_1 \sim C_5$ アルキル)アミノで置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表す。)を表し、

15 R^2 、 R^3 の残りの一方が、

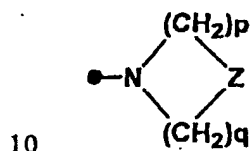


または

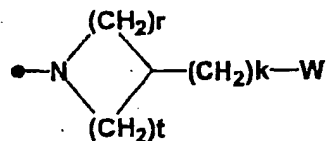


{式中、 R^8 、 R^9 はそれぞれ独立して、a) 水素原子、b) ヒドロキシ基もしくは $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表わすか、c) R^8 と R^9 が一緒になって $C=O$ を表わすか、又はd) R^8 と R^9 が一緒になって環を形成し、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{10}$ (式中、 R^{10} は水素原子又は $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表す。)を介していてもよい $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキレンを表し、 m は0~3の整数を表し、 R^{11} 、 R^{12} はそれぞれ独立して水素原子又はC

- $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表し、Yは、水素原子、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイルオキシ基、 $-N(R^{16})-(CO)_u-(CR^{17}R^{18})_v-(CO)_j-R^{19}$ (式中、 R^{16} は、a)水素原子、又はb)シアノ基もしくは $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基で置換されていても良い $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表し、 R^{17} 、 R^{18} はそれぞれ独立して、水素原子又は $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表し、uおよびjは0又は1を表し、vは1～5の整数を表し、 R^{19} は、水素原子、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、モルホリノ基、4- $C_1 \sim C_5$ アルキルピペラジーン-1-イル又はジ($C_1 \sim C_5$ アルキル)アミノを表す。ただし、uおよびjが同時に0を表わす場合にはvは2～5の整数を表す。)、



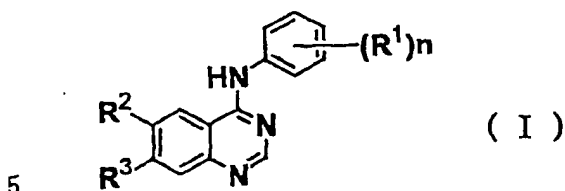
- {式中、pおよびqはそれぞれ独立して2もしくは3の整数を表し、Zは-O-、-S(O)_g- (式中、gは0～2の整数を表す。)、カルボニル基又は-NR²⁰- (式中、R²⁰はa)水素原子、b) $C_1 \sim C_5$ アルキルスルホニル基、c) $C_1 \sim C_5$ アルカノイル基、d) $C_1 \sim C_5$ アルコキシカルボニル基、又はe)シアノ基、ヒドロキシ基もしくは $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表す。)を表す。}、又は、



- {式中、rおよびtはそれぞれ独立して1～3の整数を表し、kは0又は1を表し、Wは水素原子、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイルオキシ基、カルボキシ基、シアノ基、ジ($C_1 \sim C_5$ アルキル)アミノ基、モルホリノ基、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、4- $C_1 \sim C_5$ アルキルピペラジーン-1-イル又はCONR²¹R²² (式中、R²¹、R²²はそれぞれ独立して、水素原子又は $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表す。)を表す。}を表す。]で

表されるキナゾリン誘導体もしくはその薬学的に許容される塩、それらの水和物
もしくは溶媒和物、それらの光学活性体もしくはラセミ体又はそれらのジアステ
レオマー混合物。

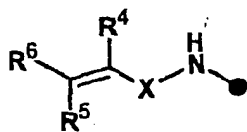
(2) 下記一般式 (I)



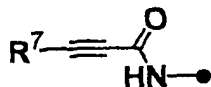
[式中、nは1又は2の整数を表し、R¹はハロゲン原子、シアノ基、C₁~C₅
アルキル基、C₁~C₅アルコキシ基、-S(O)_fR¹³ (式中、fは0~2の整数を
表し、R¹³はC₁~C₅アルキル基を表す)、-NR¹⁴R¹⁵ (式中、R¹⁴ およ
びR¹⁵はそれぞれ独立して水素原子、C₁~C₅アルキル基、C₁~C₅アルカノ
10 イル基又はC₁~C₅アルキルスルホニル基を表す)、又はC₂~C₅アルキニル
基を表し、

R²、R³のいずれか一方は、

R²⁷SO₂NH- (式中、R²⁷はモルホリノ基で置換されていてもよいC₁~C₅
アルキル基を表す)、(R²⁸SO₂)₂N- (式中、R²⁸はモルホリノ基で置換さ
15 れていてもよいC₁~C₅アルキル基を表す)、C₁~C₅アルコキシ基、MeCO
CH₂CO-、MeSCH₂CH₂CO-、NCCH₂CO-

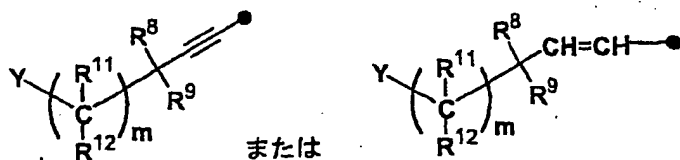


(式中、Xは-C(O)-又はSO₂-を表し、R⁴、R⁵およびR⁶はそれぞれ独立
して、水素原子、ハロゲン原子、又はハロゲン原子、モルホリノ基、4-C₁~
20 C₅アルキルピペラジソン-1-イルもしくはジ(C₁~C₅アルキル)アミノで置
換されていてもよいC₁~C₅アルキル基を表す。)、又は、

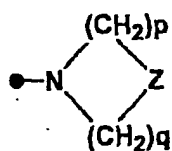


(式中、 R^7 は $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表す。)を表し、

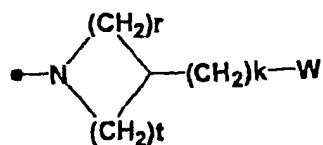
R^2 、 R^3 の残りの一方が、



- (式中、 R^8 、 R^9 はそれぞれ独立して、a) 水素原子、b) $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表し、 m は0～3の整数を表し、 R^{11} 、 R^{12} はそれぞれ独立して水素原子又は $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表し、 Y は、水素原子、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイルオキシ基、 $-N(R^{16})-(CO)u-(CR^{17}R^{18})v-(CO)j-R^{19}$ (式中、 R^{16} は、水素原子、又はシアノ基もしくは $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表し、 R^{17} 、 R^{18} はそれぞれ独立して、水素原子又は $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表し、 u および j は0又は1を表し、 v は1～5の整数を表し、 R^{19} は、水素原子、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、モルホリノ基、4- $C_1 \sim C_5$ アルキルピペラジン-1-イル又はジ($C_1 \sim C_5$ アルキル)アミノを表すが、 u および j が同時に0を表わす場合には v は2～5の整数を表す。)、

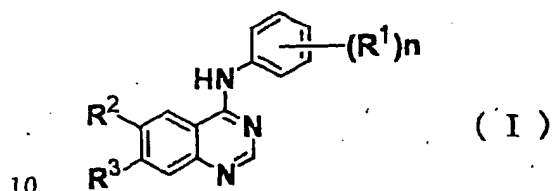


- {式中、 p および q はそれぞれ独立して2もしくは3の整数を表し、 Z は-O-、カルボニル基又は NR^{20} (式中、 R^{20} は水素原子、 $C_1 \sim C_5$ スルホニル基、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイル基、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシカルボニル基、又はシアノ基もしくは $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表す。))を表す。)、又は、



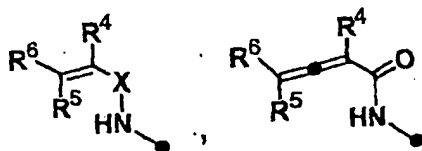
{式中、 r および t はそれぞれ独立して 1～3 の整数を表し、 k は 0 又は 1 を表し、 W は水素原子、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイルオキシ基、カルボキシ基、シアノ基、ジ ($C_1 \sim C_5$ アルキル) アミノ基、モルホリノ基、又は $CONR^{21}R^{22}$ (式中、 R^{21} 、 R^{22} はそれぞれ独立して、水素原子又は $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表す。) を表す。} を表す。] で表される請求項 1 記載のキナゾリン誘導体もしくはその薬学的に許容される塩、それらの水和物もしくは溶媒和物、それらの光学活性体もしくはラセミ体又はそれらのジアステレオマー混合物。

(3) 下記一般式 (I)



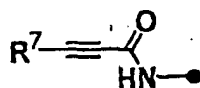
[式中、 n は 0～3 の整数を表し、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 $C_1 \sim C_5$ アルキル基、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、 $-S(O)_f R^{13}$ (式中、 f は 0～2 の整数を表し、 R^{13} は $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表す。)、 $-NR^{14}R^{15}$ (式中、 R^{14} および R^{15} はそれぞれ独立して水素原子、 $C_1 \sim C_5$ アルキル基、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイル基又は $C_1 \sim C_5$ アルキルスルホニル基を表す。)、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル基又は $C_2 \sim C_5$ アルキニル基を表し、

R^2 は、



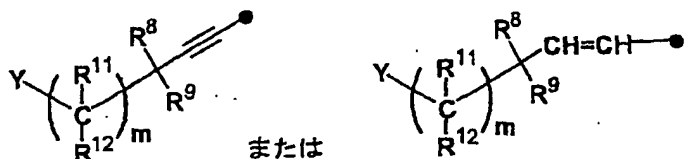
(式中、 X は $-C(O)-$ 又は $-SO_2-$ を表し、 R^4 、 R^5 および R^6 はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、又はハロゲン原子、モルホリノ基、4- $C_1 \sim C_5$ アルキルピペラジシン-1-イルもしくはジ ($C_1 \sim C_5$ アルキル) アミノで置換されていても良い $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表す。)、又は、

20



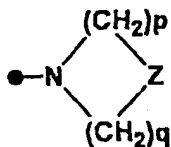
(式中、 R^7 はハロゲン原子、モルホリノ基、4- $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキルピペラジン-1-イルもしくはジ($\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル)アミノで置換されていても良い $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル基を表す。)を表し、

5 R^3 が、

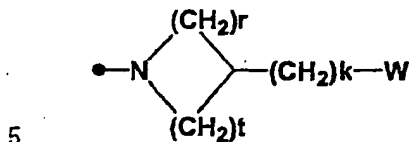


{式中、 R^8 、 R^9 はそれぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシ基もしくは $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルコキシ基で置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル基を表わすか、 R^8 と R^9 が一緒になって $\text{C}=\text{O}$ を表すか、又は R^8 と R^9 が一緒になって環を形成し、
10 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^{10}-$ (式中、 R^{10} は水素原子又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル基を表す。)を介していてもよい $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ のシクロアルキレンを表し、 m は0~3の整数を表し、 R^{11} 、 R^{12} はそれぞれ独立して水素原子又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル基を表し、

Y は、水素原子、ヒドロキシ基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルコキシ基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルカノイル
15 オキシ基、 $-\text{N}(\text{R}^{16})-(\text{CO})_u-(\text{CR}^{17}\text{R}^{18})_v-(\text{CO})_j-\text{R}^{19}$ (式中、 R^{16} は、水素原子、又はシアノ基もしくは $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキコキシ基で置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル基を表し、 R^{17} 、 R^{18} はそれぞれ独立して、水素原子又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル基を表し、 u および j は0又は1を表し、 v は1~5の整数を表し、 R^{19} は、水素原子、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、 $\text{C}_1 \sim$
20 C_5 アルコキシ基、モルホリノ基、4- $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキルピペラジン-1-イル、又はジ($\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル)アミノ基を表す。)、



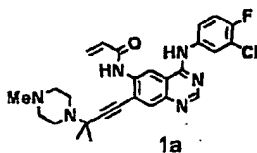
{式中、 p および q はそれぞれ独立して 2 もしくは 3 の整数を表し、 Z は $-O-$ 、 $-S(O)_g-$ (式中、 g は 0 ~ 2 の整数を表す。)、カルボニル基又は $-NR^{20}$ (式中、 R^{20} は水素原子、またはシアノ基もしくは $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表す。) を表す。}、又は、



{式中、 r および t はそれぞれ独立して 1 ~ 3 の整数を表し、 k は 0 又は 1 を表し、 W は水素原子、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイルオキシ基、カルボキシ基、シアノ基、ジ ($C_1 \sim C_5$ アルキル基) アミノ基、モルホリノ基、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、4- $C_1 \sim C_5$ アルキルピペラジン-1-イル又は $-CONR^{21}R^{22}$ (式中、 R^{21} 、 R^{22} はそれぞれ独立して、水素原子又は $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表す。) を表す。} を表す。]

10 で表される前記 (1) または (2) に記載のキナゾリン誘導体もしくはその薬学的に許容される塩、それらの水和物もしくは溶媒和物、それらの光学活性体もしくはラセミ体又はそれらのジアステレオマー混合物。

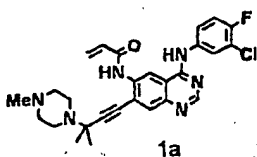
15 (4) 下記式 (1a)



で表される前記 (1) から (3) のいずれか 1 に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、それらの水和物もしくは溶媒和物、それらの光学活性体もしくはラセミ体又はそれらのジアステレオマー混合物。

20 (5) 薬学的に許容される塩が、トシル酸の塩である前記 (4) に記載の化合物。

(6) 下記式 (1a)



で表される化合物のトシル酸の塩の結晶。

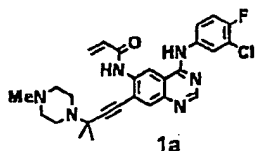
(7) 粉末X線回折パターンにおいて下記に示す特徴的吸収ピーク (2θ) のうちのいずれか1、いずれか2、いずれか3、いずれか4、いずれか5、いずれか6、又は、すべてのピークを有する前記(6)記載の結晶。

5 特徴的ピーク (2θ 、 $\pm 0.2^\circ$)

3. 3° 、6. 6° 、7. 5° 、9. 4° 、13. 9° 、17. 4° 、
19. 1°

(8) 水和物が1/2水和物である前記(4)記載の化合物。

(9) 下記式 (1a)



で表される化合物の1/2水和物の結晶。

(10) 粉末X線回折パターンにおいて下記に示す特徴的吸収ピーク (2θ) のうちのいずれか1、いずれか2、いずれか3、いずれか4、いずれか5、いずれか6、又は、すべてのピークを有する前記(9)記載の結晶。

15 特徴的ピーク (2θ 、 $\pm 0.2^\circ$)

7. 1° 、10. 6° 、11. 9° 、12. 2° 、13. 8° 、17. 3° 、
18. 4°

(11) 前記(1)から(10)のいずれか1に記載の化合物及び薬学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物。

20 (12) 前記(1)から(10)のいずれか1に記載の化合物を有効成分とするチロシン特異的プロテインキナーゼ阻害剤。

(13) チロシン特異的プロテインキナーゼが、EGF受容体チロシン特異的プロテインキナーゼである前記(12)記載の阻害剤。

(14) チロシン特異的プロテインキナーゼが、EGF受容体チロシン特異的
25 プロテインキナーゼ及びHER2チロシン特異的プロテインキナーゼである前記

(12) または (13) に記載の阻害剤。

(15) 前記 (1) から (10) のいずれか 1 に記載の化合物を有効成分とするチロシン特異的プロテインキナーゼの活性の亢進に起因する疾患に対する治療及び／又は予防薬。

- 5 (16) 抗癌剤並びに動脈硬化に基づく疾患及び乾癬に対する治療及び／又は予防のための前記 (15) 記載の治療及び／又は予防薬に存する。

なお以下本発明においてはこれらを単に「チロシンキナーゼ阻害剤」ともいう。

図面の簡単な説明

図 1 は、化合物 $1a \cdot 1/2H_2O$ A 型結晶体の XRD パターンを示す。

- 10 図 2 は、化合物 $1a \cdot 2TsOH$ A 型結晶体の XRD パターンを示す。

発明の詳細な説明

以下、本発明につき詳細に説明する。

本発明の化合物は前記一般式 (I) で表されるキナゾリン誘導体である。

- 前記一般式 (I) の各置換基において定義されるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられ、 $C_1 \sim C_5$ アルキル基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*iso*-プロピル基、*n*-ブチル基、*iso*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、ネオペンチル基等が挙げられ、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*iso*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*iso*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基等が挙げられ、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル基としては、ビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-メチルプロペン-1-イル基、2-ブテニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基等が挙げられ、 $C_2 \sim C_5$ アルキニル基としては、エチニル基、1-プロピニル基、1-ブチニル基、1-ペンチニル基等、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイル基としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソバレリル基、バレリル基等が挙げられる。
- 25

本発明のキナゾリン誘導体は、公知の方法により相当する酸または塩基によっ

て塩に変換される。

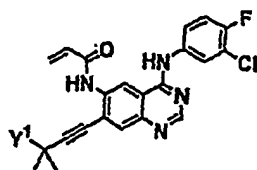
塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、炭酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、あるいはギ酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、
5 p-トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等の有機酸との塩が挙げられる。またナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属との塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属との塩、あるいはアンモニウム塩、薬理学的に許容される有機アミン（テトラメチルアミン、
10 トリエチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシエチルアミン）、リジン、アルギニン等）との塩が挙げられる。

本発明のキナゾリン誘導体は、各種の立体構造をとることができる。例えば、不斉炭素原子を中心に考えた場合、その絶対配置は（S）体、（R）体のいずれでもよく、又はラセミ体であってもよい。純粋な形態の光学異性体若しくはジア
15 ステレオ異性体、それら異性体の任意の混合物、又はラセミ体などは、いずれも本発明の範囲に包含される。

また、式（I）で表されるキナゾリン誘導体は、例えば水和物のような溶媒和ならびに非溶媒和の形で存在することが出来るものであり、本発明は、抗癌活性を有する全てのこの種の溶媒和形を包含する。

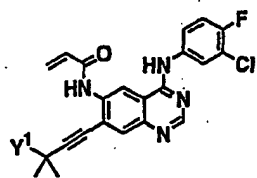
20 以下、表1～9に本発明化合物の好ましい具体例を示す。表中、Meはメチル基を、Etはエチル基を、Prはプロピル基を表す。

表 1



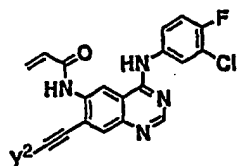
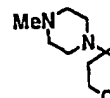
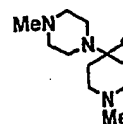
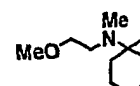
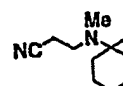
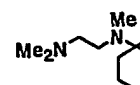
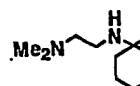
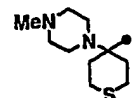
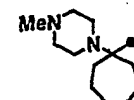
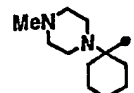
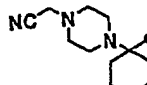
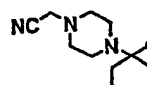
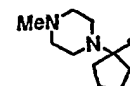
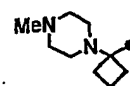
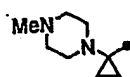
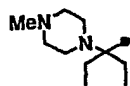
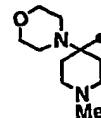
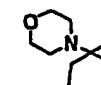
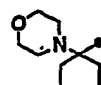
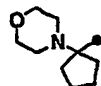
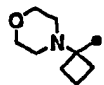
Y ¹	Y ¹	Y ¹
H ₂ N-		
HMeN-		
Me ₂ N-		
EtMeN-		
Et ₂ N-		

表 2



Y¹	Y¹	Y¹

表 3

Y²Y²

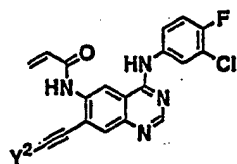


表 4

Y ²	Y ²	Y ²

表 5

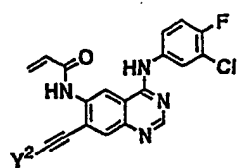
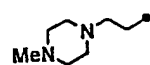
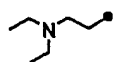
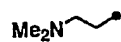
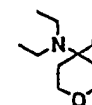
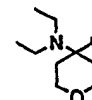
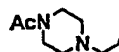
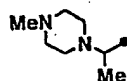
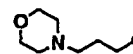
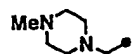
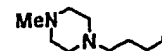
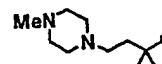
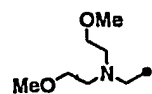
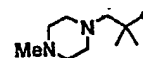
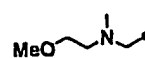
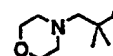
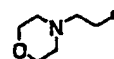
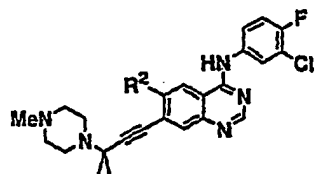
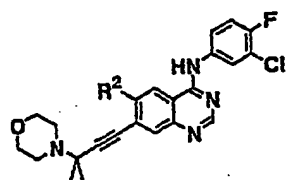
Y²Y²

表 6



R ²	R ²	R ²

表 7



R ²	R ²	R ²

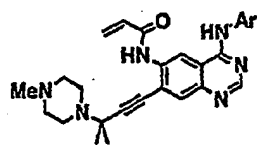
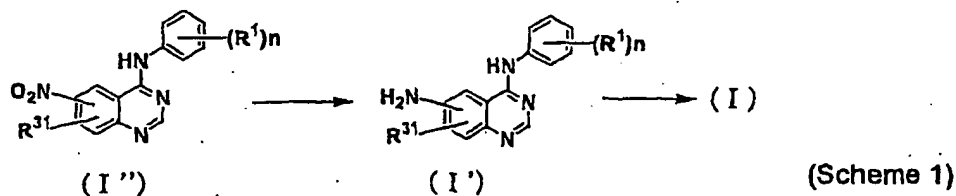


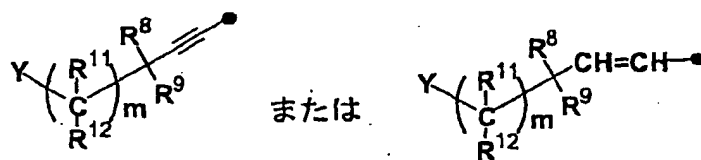
表 9

Ar	Ar	Ar

前記一般式 (I) で表される化合物のうち、 R^2 、 R^3 のいずれか一方が、アミド結合を含む化合物は、例えば次のようなルートで製造できる (Scheme 1)。



[式中、 R^{31} は、



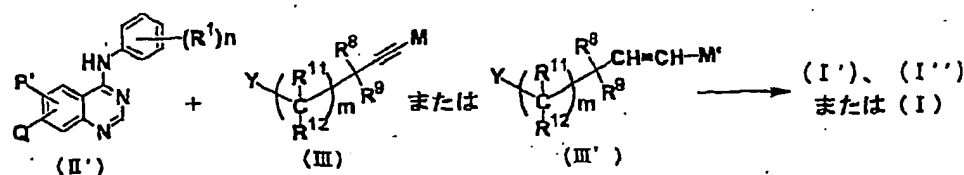
(式中、各記号は前記と同義である。)を表し、また R^{31} はキナゾリン環の 6 一位または 7 一位のいずれか一方に結合し、 $-NH_2$ および $-NO_2$ は残りの一方に結合その他の記号は前記と同義である。]

化合物 (I') を例えばテトラヒドロフラン (以下、THF と記す。)、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、トルエン、ヘプタン等の炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド (以下、DMF と記す。)、ジメチルスルホキシド (以下、DMSO と記す。)、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒中、メタノール、tert-ブタノール、水等のプロトン性極性溶媒あるいはそれらの混合溶媒中、0 ~ 10 等量のトリエチルアミン、ジエチルアミン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン (以下、DMAP と記す。)等の含窒素塩基あるいは炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム等の無機塩基の存在下、あるいは非存在化、対応するスルホン酸クロリド、スルホン酸無水物、酸クロリドあるいは酸無水物を -20℃ ~ +200℃ で 5 分間 ~ 48 時間反応させる方法、または対応するスルホン酸、またはカルボン酸と、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド等のカルボジイミド類、カルボニルジイミダゾール、ジフェニルホスホリルアジド等の活性化剤を共存させる縮合反応により化合物 (I) を製造することができる。また 2-ハ

ロエチルスルホニルハライドと化合物(I')とを、過剰のトリエチルアミン等の塩基存在下、あるいは塩基で処理することによりビニルスルホンアミド体が、また化合物(I')とジケテンとをトルエン、アセトニトリル等の溶媒中で反応させることによりアセチルアセトアミド体が製造できる。

- 5 化合物(I')は対応するニトロ化合物(I'')をTHF、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、トルエン、ヘプタン等の炭化水素系溶媒、DMF、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒中、メタノール、エタノール、水等のプロトン性極性溶媒あるいはそれらの混合溶媒中、0.1~10等量の塩酸、硫酸等の鉱酸、酢酸等の有機酸の存在下、もしくは非存在下、1~50等量の還元鉄、亜鉛末、
10 あるいは塩化スズ等で+20℃~+200℃の温度で5分間~48時間反応させることにより製造できるが、0.1~10等量のFeCl₃等の鉄塩存在下、ヒドラジンを5分間~48時間を反応させる方法、あるいは例えばLiAlH₄、NaBH₄、NaAlH₂(OCH₂CH₂OMe)₂等の金属錯化合物、NaH等の金属水素化物による還元方法によって製造してもよい。
- 15 上記一般式(I')、(I'')および(I)の化合物は、また、次のような方法で製造できる。

(Scheme 2)



(式中、P' はアミノ基、ニトロ基、アルコキシ基、またはスルホンアミド、アクリルアミド等のアミド基を表し、Q はハロゲン原子、トリフルオロメタンスルホニル (OTf) 等の脱離基を表し、P' および Q はキナゾリン環の 6 一位または 7 一位に結合する；M は水素原子、Li、MgBr、SnR₃、B(OR)₂；M' は Li、MgBr、SnR₃、AlR₂、B(OR)₂、ZrCp₂Cl (式中、R は水素原子または低級アルキル基、Cp はシクロペンタジエニル基を表す) 等の金属

原子 (団) または Br、I 等のハロゲン原子を表す; その他は既に定義した通り)

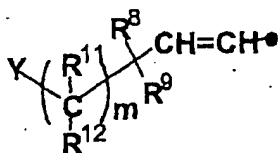
- 化合物 (II') と化合物 (III) あるいは化合物 (III') を例えば THF、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、DMF、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒中、メタノール、tert-ブタノール、水等のプロトン性極性溶媒あるいはそれらの混合溶媒中、0~10等量のトリエチルアミン、ジエチルアミン、ピリジン等の含窒素塩基あるいは炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、フッ化セシウム等の無機塩基、0.001~0.5等量の $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 等のパラジウム錯体、0.001~0.5等量の CuI 等の銅化合物の存在下、あるいは非存在下、+20℃~+200℃で5分間~48時間反応させることにより化合物 (I')、(I'') または (I) を製造することができる。この際、化合物 (III) ($M = \text{H}$) を THF、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒中で例えば、ブチルリチウム等のアルキルリチウム、臭化エチルマグネシウム等グリニヤ反応剤を作用させて調製できるアセチリド (III) [$M = \text{Li}, \text{MgX}$ (X はハロゲン原子を表す)] を用いてもよく、さらにこれに、例えば塩化トリアルキルスズ化合物、塩化亜鉛やトリアルコキシホウ素化合物と作用させて調製できる (III) [$M = \text{SnR}_3, \text{ZnCl}, \text{B}(\text{OR}')_2$] (式中、R は低級アルキル基、R' は水素原子または低級アルキル基を表す) を用いることもできる。また (III') ($M' = \text{Br}, \text{I}$) の場合、この (III') ($M' = \text{Br}, \text{I}$) と (II') を例えば、THF、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、DMF、DMSO、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒中、メタノール、tert-ブタノール、水等のプロトン性極性溶媒あるいはそれらの混合溶媒中、0~10等量のトリエチルアミン、ジエチルアミン、ピリジン等の含窒素塩基あるいは炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、フッ化セシウム等の無機塩基、0.001~0.5等量の $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ あるいは Pd/C 等のパラジウム錯体の存在下、0.5~5等量のヘキサメチルジチン、ビス(ピナコラート)ジボランを共存させることによっても上記一般式 (I')、(I'') または (I) で表される化合物を製造できる。また (III') ($M' = \text{Br}, \text{I}$) を例

えば、THF、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒中、*n*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム等でリチオ化し、(Ⅲ') ($M' = Li$)とした後、0.001~0.5等量の $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd(OAc)_2$ 、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 等のパラジウム錯体とともに、(Ⅱ')と反応させても製造できる。

5. 化合物(Ⅱ') ($P' = NO_2$) から化合物(Ⅱ') ($P' = NH_2$)への変換方法は、上述した化合物(Ⅰ'')から(Ⅰ')への還元方法を用いることができ、(Ⅱ') ($P' = NH_2$)から(Ⅱ') (P' はスルホンアミド、アクリルアミド等のアミド基を表す)への変換方法は、上述した化合物(Ⅰ')から(Ⅰ)への縮合反応を用いることができる。

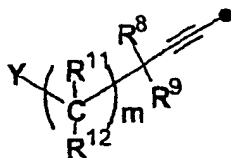
10. また、上記一般式(Ⅰ)で表される化合物のうち、 R^2 、 R^3 のいずれか一方がアルコキシ基で表される化合物も化合物(Ⅱ') (P' は $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基を表す)と化合物(Ⅲ)あるいは化合物(Ⅲ')との反応で製造できる (Scheme 2)。

また、上記一般式(Ⅰ')または(Ⅰ'')で表される化合物のうち、 R^3 が



15

(式中、 Y 、 R^8 、 R^9 、 R^{11} 、 R^{12} および m は既に定義した通り)で表される化合物は、上記一般式(Ⅰ')または(Ⅰ'')で表される化合物のうち R^3 が



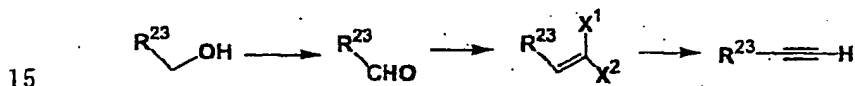
(式中、 Y 、 R^8 、 R^9 、 R^{11} 、 R^{12} および m は既に定義した通り)

20. で表される化合物を例えば、THF、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素、DMF、

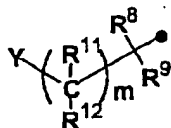
- アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒中、メタノール、tert-ブタノール、水等のプロトン性極性溶媒あるいはそれらの混合溶媒中、0.0001~0.5等量のPd/BaSO₄、PtO₂、Pd/C等を触媒とする接触水素添加還元による方法や例えば0.1~5等量のLiAlH₄、(i-Bu)₃AlH、ジボランを用いるヒドロメタル化反応、続いて加水分解を行う方法によっても製造できる。

次に、化合物(Ⅲ)および(Ⅲ')の製造法を述べる。

- 化合物(Ⅲ')は例えば、対応するアセチレン化合物(Ⅲ)(M=H)をTHF、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、DMF、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒中あるいはそれらの混合溶媒中、もしくは無溶媒で-30℃~+150℃の温度で、例えばLiAlH₄、(i-Bu)₃AlH、R₃SnH、Cp₂Zr(H)Cl、Cp₂TiCl₂-RMgX(Cpはシクロペンタジエニル基、Rは低級アルキル基、Xはハロゲン原子を表す)を用いるヒドロメタル化反応によって製造できる。またこれらを例えばヨウ素、N-ヨードスクシンイミド、N-ブロモスクシンイミド等のハロゲン化剤で補足することにより化合物(Ⅲ')(M'=Br, I)に変換できる。(Scheme 3)



{式中R²³は

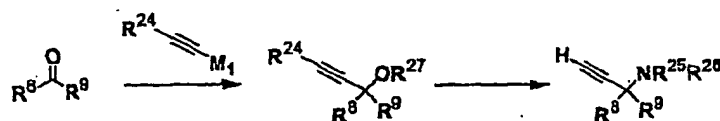


(式中、各記号は前記と同義である。)を表し、X¹、X²は同時に、または一方が、臭素原子または塩素原子を表す}

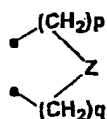
- 20 化合物(Ⅲ)(M=H)は例えば、Scheme 3に示すような方法で製造できる。すなわち、対応するアルコールを酸化して製造できるアルデヒドにジクロロメタン、四塩化炭素等適当な溶媒中、例えばそれぞれ0.1~10等量の四臭化炭素およびトリフェニルホスフィン-20~+50℃で5分間~48時間反応させる方法

やTHF、ジエチルエーテル等の溶媒あるいはそれらの混合溶媒中、例えば (EtO)₂P(O)CCl₃ と n-ブチルリチウム等の有機リチウム化合物を -100℃ ~ +100℃ で 5 分間 ~ 48 時間反応させる方法でハロアルケンを製造でき、これをさらに例えばTHF、ジエチルエーテル等の溶媒あるいはそれらの混合溶媒中、n-ブチルリチウム等の有機リチウム化合物で -100℃ ~ +100℃ で 5 分間 ~ 48 時間処理後、加水分解する方法で化合物 III を製造できる。必要に応じて、化合物中の官能基を保護してこの変換を行うこともできる。

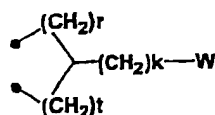
(Scheme 4)



(式中、R²⁴は、水素原子又はトリアルキルシリル基を表し、M₁はLi、Mg、BrまたはCeCl₃等の金属原子(団)を表し、R²⁷は水素原子、C₁~C₅アルキル基またはC₁~C₅アルカノイル基を表し、R²⁵、R²⁶はそれぞれR¹⁶-(C(R¹⁷R¹⁸))_v-(CO)_j-R¹⁹(式中、各記号は前記と同義である。))を表すか、またはR²⁵とR²⁶が一緒になって環を形成し、



15 (式中、各記号は前記と同義である。)もしくは



(式中、各記号は前記と同義である。)を表す。)

また、特に化合物(Ⅲ)(m=0、M=H、Yは既に定義した通り、但しY=Hである場合を除く)の製造の場合(Scheme 4)には、対応するケトンまたはアルデヒドにエチニルマグネシウムハライド、リチウムトリメチルシリルアセチリド、

- あるいはこれらを例えば $CeCl_3$ と反応させて調製できるエチニルセリウム化合物等のエチニル化剤を THF、ジエチルエーテル、トルエン等の適当な溶媒中、
 $-100^{\circ}C \sim +100^{\circ}C$ 下で 5 分間～48 時間反応させることによりアルコール
 体 (III) ($m=0$, $M=H$, $Y=OH$) を製造できる。アルコール体を無水酢酸等
 5 の酸無水物、酢酸クロリド等の酸クロリド等のアシル化剤もしくはアルキルハ
 イド、アルキルメタンスルホネート等のアルキル化剤をジクロロメタン、トルエ
 ン、アセトニトリル等の適当な溶媒中、ピリジン、トリエチルアミン等の塩基存
 在下、もしくはこれら塩基を溶媒兼用で用い $0^{\circ}C \sim 150^{\circ}C$ で 5 分間～48 時間
 反応させることによりアシル化体もしくはエーテル体 (III) ($m=0$, $M=H$,
 10 $Y=C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、または $C_1 \sim C_5$ アルカノイル基) を製造できる。
 ここでケトンにエチニル化剤を反応させた後、アルコール体を単離することなく、
 系中に発生するアルコキシドを酸無水物、酸クロリド等のアシル化剤もしくはア
 ルキル化剤で直接捕捉する方法も用いることができる。またアルコール体をアセ
 トニトリル、トルエン、THF 等の適当な溶媒中、 $-30^{\circ}C \sim 120^{\circ}C$ で 0.0
 15 001～0.5 等量の適当なルイス酸、例えば $Sc(OTf)_3$, $BF_3 \cdot OEt_2$
 $_2$ の存在下、酸無水物、酸クロリドを反応させる方法によってもアシル化体を製
 造できる。リチウムトリメチルアセチリドを用いた場合は常法による脱トリメチ
 ルシリル化処理を必要に応じ、アシル化工程もしくはエーテル化工程の前もしくは
 後に行っても良い。
- 20 アシル化体を例えば、THF、ジクロロメタン、トルエン、アセトニトリル等
 の適当な溶媒中、0.001 等量～0.5 等量の $CuCl$, CuI あるいは銅粉
 等の銅化合物の存在下、対応するアミンを $0^{\circ}C \sim +100^{\circ}C$ で 5 分間～48 時間
 反応させることにより (III) ($m=0$, $M=H$, $Y=NR^{25}R^{26}$ (式中、 NR^{25} ,
 R^{26} は既に定義した通り)) を製造することができる。この方法で製造できる (III)
 25 ($m=0$, $M=H$, $Y=NHR^{16}$ (式中、 R^{16} は既に定義した通り)) に対し、
 THF、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、トルエン、ヘプタン等の炭化水
 素系溶媒、DMF、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の非プロトン性極

性溶媒中、メタノール、tert-ブタノール、水等のプロトン性極性溶媒あるいはそれらの混合溶媒中、0～10等量のトリエチルアミン、ジエチルアミン、ピリジン、DMA P等の含窒素塩基あるいは炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム等の無機塩基の存在下、あるいは非存在化、対応するカルボン酸クロライドあるいは酸無水物を $-20^{\circ}\text{C} \sim +200^{\circ}\text{C}$ で5分間～48時間反応させる方法、または対応するカルボン酸と例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド等のカルボジイミド類、カルボニルジイミダゾール、ジフェニルホスホリルアジド等の縮合剤を共存させる縮合反応により (III) $\{m=0, M=H, Y=N(R^{16})-(CO)(CR^{17}R^{18})_v-(CO)_j-R^{19}$ (式中、 $R^{16} \sim R^{19}$ 、 j および v は既に定義した通り) $\}$ 製造することができる。

化合物 (III) ($m=1 \sim 3, M=H, Y=-NR^{25}R^{26}$; R^{25}, R^{26} は既に定義した通り、但し $Y=H$ である場合を除く) の製造の場合に対応する化合物 (III) のうち、 Y が塩素、臭素等のハロゲン原子、もしくはトルエンシルホネート、メタンスルホネート等の脱離基で表される化合物を、例えばアセトニトリル、THF、DMF等の適当な溶媒中、対応する0.5～100等量のアミンを炭酸カリウム、ジイソプロピルエチルアミン、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、あるいは非存在下、 $-20^{\circ}\text{C} \sim +150^{\circ}\text{C}$ で5分間～72時間反応させることにより (III) $\{m=1 \sim 3, M=H, Y=NR^{25}R^{26}$ (式中、 NR^{25}, R^{26} は既に定義した通り) $\}$ を製造することができる。さらに、この方法で製造できる (III) $\{m=1 \sim 3, M=H, Y=NR^{16}$ (式中、 R^{16} は既に定義した通り) $\}$ に対し、上記 (III) $\{m=0, M=H, Y=NR^{16}$ (式中、 R^{16} は既に定義した通り) $\}$ の場合に用いるのと同様な縮合反応により、化合物 (III) $\{m=1 \sim 3, M=H, Y=N(R^{16})-(CO)(CR^{17}R^{18})_v-(CO)_j-R^{19}$ (式中、 $R^{16} \sim R^{19}$ 、 j および v は既に定義した通り) $\}$ を製造することができる。

本発明のキナゾリン誘導体は、チロシンキナーゼ活性の亢進に起因する疾患に対する治療及び／又は予防薬、すなわち、抗癌剤、動脈硬化作用に基づく疾患(例えば、虚血性心疾患や急性冠状動脈症候群等)や乾癬に対する治療及び／又は予

防薬として使用することが可能である。

上記一般式 (I) で示される本発明化合物を上記の目的で用いるには、通常全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。投与量は年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なる。通常、成人一人当たり、一回につき 1 mg から 5 g の範囲で、一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき 1 mg から 5 g の範囲で、一日一回から数回非経口投与されるか、または一日 1 時間から 24 時間の範囲で静脈内に持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を超えて投与の必要な場合もある。

10 本発明化合物を投与する際には、経口投与のための固体組成物、液体組成物およびその他の組成物、非経口投与のための注射剤、外用剤、貼付剤、坐薬等として用いられる。化合物は単独で、または医薬的に許容し得る賦形剤を含有する医薬的に許容し得る組成物の一部分として投与することができる。前記一般式 (I) で表される化合物の 1 種以上を同時にまたは逐次的に投与することもできる。

15 経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤にはハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えばラクトース、マンニトール、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加物、例えばタルク、ステアリン酸マグネシウム、固形ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムのような潤滑剤、繊維素グルコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなど胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで皮膜してもよいし、また 2 以上の層で皮膜してもよい。さらにゼラチンの

25

ような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

経口投与のための液体組成物は薬学的に許容される溶液剤、乳濁剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば水または他の溶媒、溶解剤および乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、綿実油、アメリカホドイモ油、トウモロコシ胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステルまたはこれらの物質の混合物等
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75
80
85
90
95
100
105
110
115
120
125
130
135
140
145
150
155
160
165
170
175
180
185
190
195
200
205
210
215
220
225
230
235
240
245
250
255
260
265
270
275
280
285
290
295
300
305
310
315
320
325
330
335
340
345
350
355
360
365
370
375
380
385
390
395
400
405
410
415
420
425
430
435
440
445
450
455
460
465
470
475
480
485
490
495
500
505
510
515
520
525
530
535
540
545
550
555
560
565
570
575
580
585
590
595
600
605
610
615
620
625
630
635
640
645
650
655
660
665
670
675
680
685
690
695
700
705
710
715
720
725
730
735
740
745
750
755
760
765
770
775
780
785
790
795
800
805
810
815
820
825
830
835
840
845
850
855
860
865
870
875
880
885
890
895
900
905
910
915
920
925
930
935
940
945
950
955
960
965
970
975
980
985
990
995
1000
1005
1010
1015
1020
1025
1030
1035
1040
1045
1050
1055
1060
1065
1070
1075
1080
1085
1090
1095
1100
1105
1110
1115
1120
1125
1130
1135
1140
1145
1150
1155
1160
1165
1170
1175
1180
1185
1190
1195
1200
1205
1210
1215
1220
1225
1230
1235
1240
1245
1250
1255
1260
1265
1270
1275
1280
1285
1290
1295
1300
1305
1310
1315
1320
1325
1330
1335
1340
1345
1350
1355
1360
1365
1370
1375
1380
1385
1390
1395
1400
1405
1410
1415
1420
1425
1430
1435
1440
1445
1450
1455
1460
1465
1470
1475
1480
1485
1490
1495
1500
1505
1510
1515
1520
1525
1530
1535
1540
1545
1550
1555
1560
1565
1570
1575
1580
1585
1590
1595
1600
1605
1610
1615
1620
1625
1630
1635
1640
1645
1650
1655
1660
1665
1670
1675
1680
1685
1690
1695
1700
1705
1710
1715
1720
1725
1730
1735
1740
1745
1750
1755
1760
1765
1770
1775
1780
1785
1790
1795
1800
1805
1810
1815
1820
1825
1830
1835
1840
1845
1850
1855
1860
1865
1870
1875
1880
1885
1890
1895
1900
1905
1910
1915
1920
1925
1930
1935
1940
1945
1950
1955
1960
1965
1970
1975
1980
1985
1990
1995
2000
2005
2010
2015
2020
2025
2030
2035
2040
2045
2050
2055
2060
2065
2070
2075
2080
2085
2090
2095
2100
2105
2110
2115
2120
2125
2130
2135
2140
2145
2150
2155
2160
2165
2170
2175
2180
2185
2190
2195
2200
2205
2210
2215
2220
2225
2230
2235
2240
2245
2250
2255
2260
2265
2270
2275
2280
2285
2290
2295
2300
2305
2310
2315
2320
2325
2330
2335
2340
2345
2350
2355
2360
2365
2370
2375
2380
2385
2390
2395
2400
2405
2410
2415
2420
2425
2430
2435
2440
2445
2450
2455
2460
2465
2470
2475
2480
2485
2490
2495
2500
2505
2510
2515
2520
2525
2530
2535
2540
2545
2550
2555
2560
2565
2570
2575
2580
2585
2590
2595
2600
2605
2610
2615
2620
2625
2630
2635
2640
2645
2650
2655
2660
2665
2670
2675
2680
2685
2690
2695
2700
2705
2710
2715
2720
2725
2730
2735
2740
2745
2750
2755
2760
2765
2770
2775
2780
2785
2790
2795
2800
2805
2810
2815
2820
2825
2830
2835
2840
2845
2850
2855
2860
2865
2870
2875
2880
2885
2890
2895
2900
2905
2910
2915
2920
2925
2930
2935
2940
2945
2950
2955
2960
2965
2970
2975
2980
2985
2990
2995
3000
3005
3010
3015
3020
3025
3030
3035
3040
3045
3050
3055
3060
3065
3070
3075
3080
3085
3090
3095
3100
3105
3110
3115
3120
3125
3130
3135
3140
3145
3150
3155
3160
3165
3170
3175
3180
3185
3190
3195
3200
3205
3210
3215
3220
3225
3230
3235
3240
3245
3250
3255
3260
3265
3270
3275
3280
3285
3290
3295
3300
3305
3310
3315
3320
3325
3330
3335
3340
3345
3350
3355
3360
3365
3370
3375
3380
3385
3390
3395
3400
3405
3410
3415
3420
3425
3430
3435
3440
3445
3450
3455
3460
3465
3470
3475
3480
3485
3490
3495
3500
3505
3510
3515
3520
3525
3530
3535
3540
3545
3550
3555
3560
3565
3570
3575
3580
3585
3590
3595
3600
3605
3610
3615
3620
3625
3630
3635
3640
3645
3650
3655
3660
3665
3670
3675
3680
3685
3690
3695
3700
3705
3710
3715
3720
3725
3730
3735
3740
3745
3750
3755
3760
3765
3770
3775
3780
3785
3790
3795
3800
3805
3810
3815
3820
3825
3830
3835
3840
3845
3850
3855
3860
3865
3870
3875
3880
3885
3890
3895
3900
3905
3910
3915
3920
3925
3930
3935
3940
3945
3950
3955
3960
3965
3970
3975
3980
3985
3990
3995
4000
4005
4010
4015
4020
4025
4030
4035
4040
4045
4050
4055
4060
4065
4070
4075
4080
4085
4090
4095
4100
4105
4110
4115
4120
4125
4130
4135
4140
4145
4150
4155
4160
4165
4170
4175
4180
4185
4190
4195
4200
4205
4210
4215
4220
4225
4230
4235
4240
4245
4250
4255
4260
4265
4270
4275
4280
4285
4290
4295
4300
4305
4310
4315
4320
4325
4330
4335
4340
4345
4350
4355
4360
4365
4370
4375
4380
4385
4390
4395
4400
4405
4410
4415
4420
4425
4430
4435
4440
4445
4450
4455
4460
4465
4470
4475
4480
4485
4490
4495
4500
4505
4510
4515
4520
4525
4530
4535
4540
4545
4550
4555
4560
4565
4570
4575
4580
4585
4590
4595
4600
4605
4610
4615
4620
4625
4630
4635
4640
4645
4650
4655
4660
4665
4670
4675
4680
4685
4690
4695
4700
4705
4710
4715
4720
4725
4730
4735
4740
4745
4750
4755
4760
4765
4770
4775
4780
4785
4790
4795
4800
4805
4810
4815
4820
4825
4830
4835
4840
4845
4850
4855
4860
4865
4870
4875
4880
4885
4890
4895
4900
4905
4910
4915
4920
4925
4930
4935
4940
4945
4950
4955
4960
4965
4970
4975
4980
4985
4990
4995
5000
5005
5010
5015
5020
5025
5030
5035
5040
5045
5050
5055
5060
5065
5070
5075
5080
5085
5090
5095
5100
5105
5110
5115
5120
5125
5130
5135
5140
5145
5150
5155
5160
5165
5170
5175
5180
5185
5190
5195
5200
5205
5210
5215
5220
5225
5230
5235
5240
5245
5250
5255
5260
5265
5270
5275
5280
5285
5290
5295
5300
5305
5310
5315
5320
5325
5330
5335
5340
5345
5350
5355
5360
5365
5370
5375
5380
5385
5390
5395
5400
5405
5410
5415
5420
5425
5430
5435
5440
5445
5450
5455
5460
5465
5470
5475
5480
5485
5490
5495
5500
5505
5510
5515
5520
5525
5530
5535
5540
5545
5550
5555
5560
5565
5570
5575
5580
5585
5590
5595
5600
5605
5610
5615
5620
5625
5630
5635
5640
5645
5650
5655
5660
5665
5670
5675
5680
5685
5690
5695
5700
5705
5710
5715
5720
5725
5730
5735
5740
5745
5750
5755
5760
5765
5770
5775
5780
5785
5790
5795
5800
5805
5810
5815
5820
5825
5830
5835
5840
5845
5850
5855
5860
5865
5870
5875
5880
5885
5890
5895
5900
5905
5910
5915
5920
5925
5930
5935
5940
5945
5950
5955
5960
5965
5970
5975
5980
5985
5990
5995
6000
6005
6010
6015
6020
6025
6030
6035
6040
6045
6050
6055
6060
6065
6070
6075
6080
6085
6090
6095
6100
6105
6110
6115
6120
6125
6130
6135
6140
6145
6150
6155
6160
6165
6170
6175
6180
6185
6190
6195
6200
6205
6210
6215
6220
6225
6230
6235
6240
6245
6250
6255
6260
6265
6270
6275
6280
6285
6290
6295
6300
6305
6310
6315
6320
6325
6330
6335
6340
6345
6350
6355
6360
6365
6370
6375
6380
6385
6390
6395
6400
6405
6410
6415
6420
6425
6430
6435
6440
6445
6450
6455
6460
6465
6470
6475
6480
6485
6490
6495
6500
6505
6510
6515
6520
6525
6530
6535
6540
6545
6550
6555
6560
6565
6570
6575
6580
6585
6590
6595
6600
6605
6610
6615
6620
6625
6630
6635
6640
6645
6650
6655
6660
6665
6670
6675
6680
6685
6690
6695
6700
6705
6710
6715
6720
6725
6730
6735
6740
6745
6750
6755
6760
6765
6770
6775
6780
6785
6790
6795
6800
6805
6810
6815
6820
6825
6830
6835
6840
6845
6850
6855
6860
6865
6870
6875
6880
6885
6890
6895
6900
6905
6910
6915
6920
6925
6930
6935
6940
6945
6950
6955
6960
6965
6970
6975
6980
6985
6990
6995
7000
7005
7010
7015
7020
7025
7030
7035
7040
7045
7050
7055
7060
7065
7070
7075
7080
7085
7090
7095
7100
7105
7110
7115
7120
7125
7130
7135
7140
7145
7150
7155
7160
7165
7170
7175
7180
7185
7190
7195
7200
7205
7210
7215
7220
7225
7230
7235
7240
7245
7250
7255
7260
7265
7270
7275
7280
7285
7290
7295
7300
7305
7310
7315
7320
7325
7330
7335
7340
7345
7350
7355
7360
7365
7370
7375
7380
7385
7390
7395
7400
7405
7410
7415
7420
7425
7430
7435
7440
7445
7450
7455
7460
7465
7470
7475
7480
7485
7490
7495
7500
7505
7510
7515
7520
7525
7530
7535
7540
7545
7550
7555
7560
7565
7570
7575
7580
7585
7590
7595
7600
7605
7610
7615
7620
7625
7630
7635
7640
7645
7650
7655
7660
7665
7670
7675
7680
7685
7690
7695
7700
7705
7710
7715
7720
7725
7730
7735
7740
7745
7750
7755
7760
7765
7770
7775
7780
7785
7790
7795
7800
7805
7810
7815
7820
7825
7830
7835
7840
7845
7850
7855
7860
7865
7870
7875
7880
7885
7890
7895
7900
7905
7910
7915
7920
7925
7930
7935
7940
7945
7950
7955
7960
7965
7970
7975
7980
7985
7990
7995
8000
8005
8010
8015
8020
8025
8030
8035
8040
8045
8050
8055
8060
8065
8070
8075
8080
8085
8090
8095
8100
8105
8110
8115
8120
8125
8130
8135
8140
8145
8150
8155
8160
8165
8170
8175
8180
8185
8190
8195
8200
8205
8210
8215
8220
8225
8230
8235
8240
8245
8250
8255
8260
8265
8270
8275
8280
8285
8290
8295
8300
8305
8310
8315
8320
8325
8330
8335
8340
8345
8350
8355
8360
8365
8370
8375
8380
8385
8390
8395
8400
8405
8410
8415
8420
8425
8430
8435
8440
8445
8450
8455
8460
8465
8470
8475
8480
8485
8490
8495
8500
8505
8510
8515
8520
8525
8530
8535
8540
8545
8550
8555
8560
8565
8570
8575
8580
8585
8590
8595
8600
8605
8610
8615
8620
8625
8630
8635
8640
8645
8650
8655
8660
8665
8670
8675
8680
8685
8690
8695
8700
8705
8710
8715
8720
8725
8730
8735
8740
8745
8750
8755
8760
8765
8770
8775
8780
8785
8790
8795
8800
8805
8810
8815
8820
8825
8830
8835
8840
8845
8850
8855
8860
8865
8870
8875
8880
8885
8890
8895
8900
8905
8910
8915
8920
8925
8930
8935
8940
8945
8950
8955
8960
8965
8970
8975
8980
8985
8990
8995
9000
9005
9010
9015
9020
9025
9030
9035
9040
9045
9050
9055
9060
9065
9070
9075
9080
9085
9090
9095
9100
9105
9110
9115
9120
9125
9130
9135
9140
9145
9150
9155
9160
9165
9170
9175
9180
9185
9190
9195
9200
9205
9210
9215
9220
9225
9230
9235
9240
9245
9250
9255
9260
9265
9270
9275
9280
9285
9290
9295
9300
9305
9310
9315
9320
9325
9330
9335
9340
9345
9350
9355
9360
9365
9370
9375
9380
9385
9390
9395
9400
9405
9410
9415
9420
9425
9430
9435
9440
9445
9450
9455
9460
9465
9470
9475
9480
9485
9490
9495
9500
9505
9510
9515
9520
9525
9530
9535
9540
9545
9550
9555
9560
9565
9570
9575
9580
9585
9590
9595
9600
9605
9610
9615
9620
9625
9630
9635
9640
9645
9650
9655
9660
9665
9670
9675
9680
9685
9690
9695
9700
9705
9710
9715
9720
9725
9730
9735
9740
9745
9750
9755
9760
9765
9770
9775
9780
9785
9790
9795
9800
9805
9810
9815
9820
9825
9830
9835
9840
9845
9850
9855
9860
9865
9870
9875
9880
9885
9890
9895
9900
9905
9910
9915
9920
9925
9930
9935
9940
9945
9950
9955
9960
9965
9970
9975
9980
9985
9990
9995
10000
10005
10010
10015
10020
10025
10030
10035
10040
10045
10050
10055
10060
10065
10070
10075
10080
10085
10090
10095
10100
10105
10110
10115
10120
10125
10130
10135
10140
10145
10150
10155
10160
10165
10170
10175
10180

組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えばラクトース）、溶解補助剤（例えばグルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでいてもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、例えば凍結乾燥品の使用前に無菌化水、または無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏、塗布剤、坐剤およびペッサリ一等が含まれる。

10

実施例

以下に本発明につき合成例および実施例を挙げて詳細に説明するが、その要旨を超えない限り、以下に限定されるものではない。これらにおいて特に記載がない限り、各操作は以下の通りである。

- 1) 反応操作は周囲温度、すなわち18～25℃で、不活性ガス、たとえば窒素雰囲気下で行った；
- 2) 濃縮は減圧下ロータリーエバポレーターにより、乾燥は例えば無水硫酸ナトリウム上で行い、乾燥剤を濾過により除去した；
- 3) 精製には例えば、再結晶、懸濁状態で攪拌を行う懸洗、昇華、あるいはカラムクロマトグラフィー（フラッシュ法による）を用いた。カラムクロマトグラフィーには適当な展開液、例えばクロロホルム-メタノール等を用い実施した；
- 4) 前記一般式(I)の目的生成物の構造はプロトン (^1H または 1H) 核磁気共鳴 (NMR) 法 (300MHz又は270MHz、特に記載がなければ300MHz) および/または質量スペクトル法で確認した： ^1H NMRは特に指定しない限り重ジメチルスルホキシド ($\text{DMSO}-d_6$ 、 $\text{DMSO}-d_6$) あるいは重クロロホルム (CDCl_3 、 CDCl_3) 中で測定し、化学シフト値はテトラメチルシラン (TMS) を基準とするデルタ値 (δ ppm) で表され、ピーク多重度は下記に従って示される：s, 一重線；d, 二重線；t, 三重線；q, 四重線；m, 多重線；

25

br, ブロードピーク

5) 下記の略号を用いた: n-ヘキサン (Hex またはヘキサン); Ac アセチル基; Ms メタンスルホニル基; Tf トリフルオロメタンスルホニル基; EDC 1-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩

5 6) 粉末X線回折パターンは以下の条件で測定した。

Diffractometer: PHILIPS PW1700

Target: Cu

Monochro.: Graphite

Tube Voltage: 40kV

10 Tube Current: 30mA

Divergence Slit: 1°

Receiving Slit: 0.2 mm

Scatter Slit: 1°

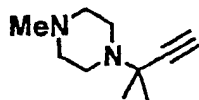
Range: 3-40° 2θ

15

<合成例 1 1-(1,1-ジメチル-2-プロピニル)-4-メチルピペラジン (4a)>

酢酸 1,1-ジメチル-2-プロピニル エステル (2-メチル-3-ブチン-2-イル アセテート) (51.5 g, 408.2 mmol)、塩化銅 (I) (2.02 g, 20.4 mmol)、トリエチルアミン (56.6 mL, 408.2 mmol) および 1-メチルピペラジン (54.3 mL, 489.9 mmol) の THF (480 mL) 溶液を還流下 2 時間反応させた。反応液を濃縮し、残渣に tert-ブチルメチルエーテル (200 mL) を加え、生成物を希塩酸で抽出した。抽出液を氷冷下撈拌しながら、水層が塩基性を示すまで 6N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタン (500 mL x 1, 150 mL x 3) で抽出した。抽出液を 14%アンモニア水、続いて飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮した。生成した茶褐色固体を昇華により精製 (60°C/5~6 Torr) し、標題化合物を無色結晶として得た (49.07 g, 72%)。

20
25



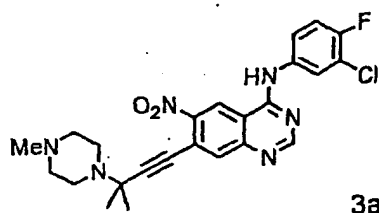
4a: ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.40 (s, 6H), 2.28 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.49 (br s, 4H), 2.69 (br s, 4H).

5 <合成例 2 N^4 -(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-[3-メチル-3-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1-ブチニル]-4,6-キナゾリンジアミン (2a)

1) 塩化チオニル (200 mL) に 7-クロロ-6-ニトロ-3H-キナゾリン-4-オンと 7-クロロ-8-ニトロ-3H-キナゾリン-4-オンの混合物 (約 3 : 1, 52.0 g; Leonard ら、*J. Org. Chem.* 1975, 40, 356-363 に記載) および DMF (0.7 mL) を加え 4 時間加熱還流した。反応液を濃縮乾固しトルエン (150 mL) を加えさらに濃縮した。この操作をさらに 2 回繰り返した後、残渣にジクロロメタン (280 mL) を加え、室温で攪拌した。この懸濁液に 3-クロロ-4-フルオロアニリン (36.9 g, 253.6 mmol) のイソプロパノール溶液 (760 mL) を滴下した。さらにジクロロメタン (300 mL) を加え 20℃ で 20 分攪拌した。氷冷下ヘキサン (600 mL) を加え、20℃ で攪拌を続けた。沈殿物を濾取し、ヘキサン (200 mL x 2) で洗浄し、減圧下乾燥した。得られた固体をメタノール (1 L)-水 (120 mL) に加え、氷冷下攪拌しながらトリエチルアミン (30 mL) を加えた。室温で 1 時間攪拌後、沈殿物を濾取し、水 (700 mL x 2) で洗浄した。粗精製物 (65 g) をアセトニトリル (1.2 L) で加熱ケン洗し、濾取すると目的物である (7-クロロ-6-ニトロ-4-キナゾリニル) - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミン (54.6 g, 67%) を得た。

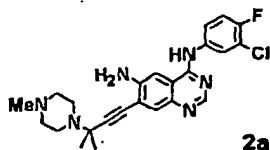
2) (7-クロロ-6-ニトロ-4-キナゾリニル) - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミン (14.2 g, 40.1 mmol)、1-(1,1-ジメチル-2-プロピニル)-4-メチルピペラジン (4a) (10.0 g, 60.1 mmol)、ヨウ化銅 (I) (380 mg)、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (1.39 g) の DMF 溶液 (70 mL)

に 50℃で窒素を 15 分間通じた後、トリエチルアミン (1.39 mL, 100.0 mmol) を
 加え、油浴温度 140℃で 50 分間攪拌した。反応液を放冷後濃縮し、重曹水 (300 mL)
 を加えた。生成物を酢酸エチル (200 mL x 2) で抽出、乾燥、濃縮した。残渣を
 シリカゲルカラムクロマト (クロロホルム - メタノール; 酢酸エチル - メタノール)
 5 に付し、目的とするニトロ体 (3-クロロ-4-フルオロフェニル)-{7-[3-
 -メチル-3-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1-ブチニル]-6-ニトロ-4-
 キナゾリニル} アミン (3a) (7.25 g, 37%) を得た。



3a: ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.54 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.53 (s, 4H), 2.82
 10 (s, 4H), 7.21 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 8.08 (s,
 1H), 8.80 (s, 1H), 8.81 (s, 1H).

ニトロ体 3a (3.69 g, 7.64 mmol)、酢酸 (5 mL) および鉄粉末 (1.71 g, 30.
 6 mmol) のエタノール (100 mL)-水 (50 mL) 懸濁液を 20 分間還流させた。氷冷
 15 下、反応液に 10%炭酸ナトリウム水溶液 (90 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌したの
 ちセライトで濾過した。残渣をエタノール (150 mL x 3) で洗浄し、濾液を濃縮
 したのち水 (100 mL) を加え析出物を濾取し、生成物を水で洗浄した。減圧下乾
 燥すると、目的とするアミノ体、N⁴-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-[3-
 -メチル-3-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1-ブチニル]-4,6-キナゾリンジ
 20 アミン (2a) (3.02 g, 87%) を得た。

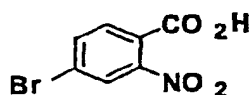


2a: ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.55 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.53 (br s, 4H), 2.
 80 (br s, 4H), 4.53 (br s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.17 (t, J

= 8.8 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 2.5, 6.5 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H).

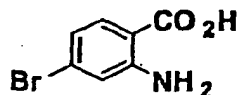
<合成例 3 (7-ブロモ-6-ニトロ-4-キナゾリニル) - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミン>

- 1) 2,5-ジブロモ-1-ニトロベンゼン (4.32 g, 15.4 mmol) の THF 溶液 (250 mL) を -105℃ に冷却し、0.88 M のフェニルリチウム/THF 溶液 (19.8 mL, 17.4 mmol) をゆっくり滴下した。30 分後、DMF (5.4 mL, 69.6 mol) を滴下し、ゆっくりと -20℃ まで昇温した。反応液に希硫酸水溶液 (100 mL) を加え濃縮後、生成物を酢酸エチル (80 mL x 2) で抽出した。有機層を乾燥、濃縮後得られる茶色の固体 (5.66 g) をアセトン (50 mL) に溶解した。氷冷下、この溶液に Jones 試薬 (20 mL) をゆっくり加え、室温まで昇温した。反応液にイソプロパノールを加えた後、濃縮した。2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (100 mL) を加え濾過し、濾液に濃塩酸を加え酸性にした。析出物を濾取し、残渣を水で洗浄し、乾燥し 4-ブロモ-2-ニトロ安息香酸 (1.95 g, 52%) を得た。



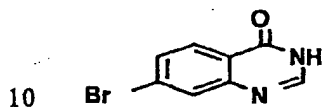
¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 7.80 (br s, 1H), 7.98 (br s, 1H), 8.25 (br s, 1H), 14.1 (br s, 1H).

- 2) 4-ブロモ-2-ニトロ安息香酸 (1.80 g, 7.83 mmol) に 0.88 N 水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL)、三塩化鉄 (133 mg)、イソプロピルアルコール (0.7 mL) を加え、75℃ に加熱した。これを攪拌しながら、ヒドラジン (1.1 mL) をゆっくりと加え、75℃ で 2 時間反応させた。反応液を濾過し、濾液を濃縮した。析出した固体を水で洗浄すると 4-ブロモアントラニル酸 (1.73 g, 96%) が得られた。



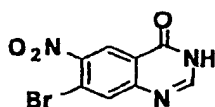
^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 6.62 (dd, $J = 1.5, 8.5$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H).

- 5 3) 4-ブロモアントラニル酸 (1.63 g, 7.55 mmol) に酢酸ホルムアミジン (1.96 g, 18.9 mmol) および 2-メトキシエタノール (25 mL) を加え、7 時間加熱還流した。酢酸ホルムアミジン (1.45 g) を加えさらに 6 時間還流した。希アンモニア水溶液 (30 mL) を加え、しばらく攪拌後、生成物を濾取、乾燥すると目的とする 7-ブロモ-3H-キナゾリン-4-オン (1.67g, 98%) を得た。



^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 7.69 (dd, $J = 1.9, 8.4$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.14 (br s, 1H).

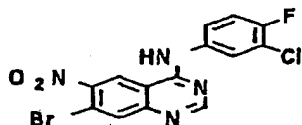
- 15 濃硫酸 (3 mL) と発煙硝酸 (3 mL) の混合溶液に 7-ブロモ-3H-キナゾリン-4-オン (1.67 g, 7.42 mmol) を加え、油浴温度 $95^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ で 1 時間加熱した。反応液を水 (50 mL) に注ぎ、生成物を濾取した。水で洗浄した後、減圧下乾燥すると目的とする 7-ブロモ-6-ニトロ-3H-キナゾリン-4-オンおよび 7-ブロモ-8-ニトロ-3H-キナゾリン-4-オンの約 5.6 : 1 の混合物 (1.3 g, 6
- 20 5%) を得た。



7-ブロモ-6-ニトロ-3H-キナゾリン-4-オン

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 8.15 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.61 (s, 1H).

この混合物 (1.26g) を合成例 2-1)と同様の方法で (7-ブロモ-6-ニトロ
5 -4-キナゾリニル) - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミン (1.38 g, 7
4%)に変換した。



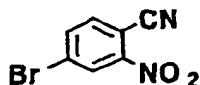
(7-ブロモ-6-ニトロ-4-キナゾリニル) - (3-クロロ-4-フルオロフェニ
10 ル) アミン

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 7.46 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.77 (m, 1H), 8.13 (m,
1H), 8.25 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 10.37 (br s, 1H).

<合成例 4 (7-ブロモ-6-ニトロ-4-キナゾリニル) - (3-クロロ-4
15 -フルオロフェニル) アミン塩酸塩>

1) 2, 5-ジブロモニトロベンゼン (80g, 285 mmol) のDMF (500 mL) 溶液に
シアン化銅 (I) (38g, 427 mmol) を加え 100°C で 1.5 時間攪拌した。反応液を
室温とした後、トルエン (750 mL)-水 (1250 mL) を加えた。次いでセライト (5
0 g) を加え十分に攪拌した後、不溶物を濾去した。濾液を分配し、有機層を水
20 (500 mL)、1%アンモニア水 (250 mL x 2)、水 (250 mL)、飽和食塩水 (500 mL)
の順に洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。2-シアノ-5
-ブロモニトロベンゼンを主成分とする黄色固形物 (61.4 g) を得た。これを酢酸
エチル (270 mL) に溶解し、酸化白金-水和物 (330 mg, 1.35 mmol) を加え、反
応容器内を水素置換した後、水素雰囲気下 41.5 時間攪拌した。不溶物を濾去し、
25 残渣を酢酸エチル (200 mL) 次いでエタノール (100 mL) で洗浄した。濾液を減圧

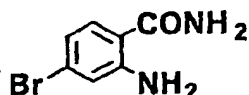
下留去し乾燥後、エーテル (250 mL) にケン濁させ加熱還流下撹拌した。室温とした後、不溶物を濾取し 4-ブロモアントラニルアミド (40g, 186 mmol, 65%) を得た。



5

2-シアノ-5-ブロモニトロベンゼン

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 1.8, 8.3 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H)



10

4-ブロモアントラニルアミド

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 6.61 (dd, J = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 6.81 (br s, 2H), 6.89 (d, J = 1.8 Hz), 7.17 (br s, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (br s, 1H).

15

2) 1) で得た 4-ブロモアントラニルアミド (40 g, 186 mmol) をエタノール (400 mL) に溶解した。これに氷冷下撹拌しながら、ナトリウムメトキシド (54.2 g, 93 mmol) を加え、次いで蟻酸エチル (60.1 mL, 744 mmol) を滴下し、1.5 時間加熱還流した。反応液を室温とした後、水 (500 mL) を加えさらに酢酸 (40 mL) を加えた。減圧下濃縮しさらに水 (200 mL) を加え、析出物を濾取した。乾燥により 7-ブロモ-3H-キナゾリン-4-オン (35 g, 156 mmol, 84%) を得た。

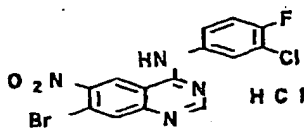
20

7-ブロモ-3H-キナゾリン-4-オン

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 7.68 (dd, J = 1.7, 8.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H).

3) 2) で得た 7-ブロモ-3H-キナゾリン-4-オン (35 g, 156 mmol) を硫酸 (56 mL) に溶解し 90℃の油浴上で加熱撹拌した。これに反応液温 120℃以下に保ちながら発煙硝酸 (56 mL) を少量ずつ滴下した。滴下終了後、さらに 1 時間 90℃にて加熱撹拌した。反応液を室温とした後、氷水 (1.5 L) にあけ、析出した固体を濾取し、水 (500 mL) で洗浄した。乾燥により 7-ブロモ-6-ニトロ-3H-キナゾリン-4-オンと 7-ブロモ-8-ニトロ-3H-キナゾリン-4-オンの混合物 (約 3:1, 37 g) を得た。

これに塩化チオニル (205 mL) および DMF (2.5 mL) を加え 2 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮乾固した。これにジクロロメタン (370 mL) を加え室温にて撹拌しながら 3-クロロ-4-フルオロアニリン (21.9 g, 151 mmol) のイソプロパノール (1.1 L) 溶液を滴下しさらに 4 時間撹拌した。反応液にヘキサン (1.1 L) を加え沈殿物を濾取した。乾燥により (7-ブロモ-6-ニトロ-4-キナゾリニル) - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミン塩酸塩 (42.7 g, 98.4 mmol, 72%) を得た。



(7-ブロモ-6-ニトロ-4-キナゾリニル) - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミン塩酸塩

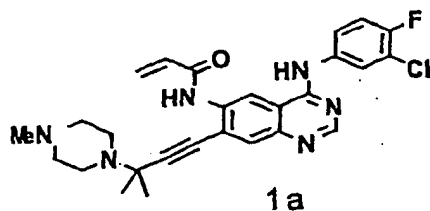
¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 7.52 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 11.16 (br s, 1H).

4) (7-ブロモ-6-ニトロ-4-キナゾリニル) - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミン塩酸塩 (42.0 g, 96.8 mmol)、1-(1,1-ジメチル-2-プロピニル)

-4-メチルピペラジン (4a) (19.3 g, 116 mmol)、トリエチルアミン (47.2 mL, 339 mmol)、のDMSO (400 mL) 溶液について減圧下脱気後、窒素置換の操作を3回行い、ヨウ化銅 (I) (460.8 mg, 2.4 mmol)、トリフェニルホスフィン (2.53 g, 9.6 mmol)、酢酸パラジウム (II) (543 mg, 2.4 mmol) を加え 80°C で9時間攪拌した。反応液を室温とした後酢酸エチル (750 mL)、1%アンモニア水溶液 (1.5 L) へ注ぎセライト (50 g) を加えて攪拌した。不溶物を濾去した後、有機層を飽和食塩水 (500 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣に酢酸エチル-メタノール混合溶媒 (10:1, 130 mL) を加え攪拌し析出物を濾取した。濾過物をアセトニトリル (100 mL) でケン洗を行い、乾燥によりニトロ体 3a (23.3 g, 48.3 mmol, 50%) を得た。

<実施例 1>

合成例 2 の方法で得られたアミノ体 2a (6.08 g, 13.4 mmol)、アクリル酸 (1.38 mL, 20.1 mmol)、トリエチルアミン (2.8 mL, 20.1 mmol) および EDC (3.86 g, 20.1 mmol) の DMF (100 mL) 溶液を室温で一晩攪拌した。反応液にアクリル酸 (0.46 mL, 6.71 mmol)、トリエチルアミン (0.93 mL, 6.71 mmol) および EDC (1.29g, 6.71 mmol) を加え、さらに一晩攪拌した。反応液を重曹水 (300 mL) にあけ、混合物を濾過した。残渣を水および水-エタノールで洗浄、乾燥した。粗精製物を水-エタノールで加熱攪拌後、室温に冷却した。沈殿物を濾取、乾燥し、目的とする化合物 1a を得た (3.41 g, 50%)。

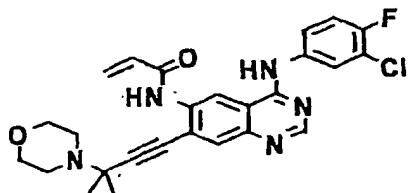


1a: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.44 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.35 (br s, 4H),
 2.64 (br s, 4H), 5.85 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H),
 6.58 (dd, $J = 10.3, 16.9$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.84 (br s,
 2H), 8.20 (br d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.88 (s, 1
 5 H), 10.01 (s, 1H).

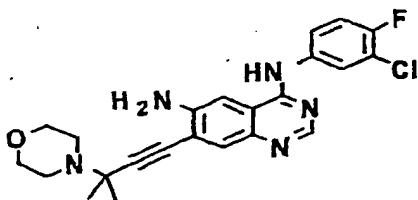
<実施例 2>

合成例 3 の方法で得た (7-プロモ-6-ニトロ-4-キナゾリニル)-(3-クロ
 ロ-4-フルオロフェニル) アミンと 1-(1,1-ジメチル-2-プロピニル)モルホリン
 10 (4b) を用い、合成例 2-2)3)と同様の方法で化合物アミノ体 2b を得た。化合物
 2b を実施例 1 と同様な方法で化合物 1b を得た。

なお、反応に用いた 4b は合成例 3 と同様の方法で、1-メチルピペラジンの代
 わりにモルホリンを用い製造した。

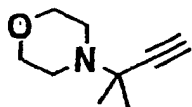


15 1b (収率 87%): ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.43 (s, 6H), 2.61 (m, 4H), 4.18
 (m, 4H), 5.84 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 6.56 (dd,
 $J = 10.2, 16.9$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.80-8.00 (m, 2H), 7.
 95 (m, 1H), 8.60-8.70 (m, 2H), 9.85-9.90 (m, 2H).



2b (収率 79%): ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.47 (s, 6H), 2.64 (m, 4H), 3.65 (m, 4H), 5.55 (m, 2H), 7.43 (t, $J = 9.2$ Hz), 7.52 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.39 (m, 1H), 9.64 (s, 1H).

5

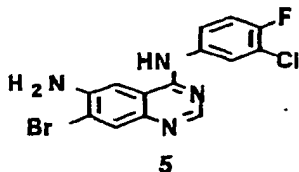


4b (収率 73%): ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.39 (s, 6H), 2.31 (s, 1H), 2.64 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 3.75 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H).

<合成例 5 7-ブロモ-N⁴-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4,6-キナゾリンジ

10 アミン (5)>

エタノール (2.5 L) に還元鉄 (84.2 g, 1.51 mol) と 1.5 mol/L 塩酸 (605 mL) を加え、攪拌しながら 90°C に加温した。この混合液に (7-ブロモ-6-ニトロ-4-キナゾリニル) - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミンを 30 分毎に 1 回あたり 30 g ずつ計 4 回添加した。5 時間加熱還流させた後、内温を 50°C にし 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (450 mL) と 1 規定水酸化ナトリウム水溶液で PH を 7~8 にし、暫く攪拌した。酢酸エチル (1 L) およびセライト (300 g) を加え暫く攪拌後、セライト濾過を行った。残渣を THF - 酢酸エチル (1:1, 1 L) で洗浄し、濾液を減圧下濃縮した。濃縮液に水 (1 L) を加え生成物を濾取し、減圧下 60°C で一晩乾燥し、標題化合物 (108.76 g, 98%) を得た。



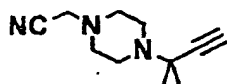
20

5: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 5.77 (s, 2H), 7.43 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.18 (dd, $J = 6.9, 2.1$ Hz, 1H), 8.39

(s, 1H), 9.72 (s, 1H).

<合成例 6> [4-(1,1-ジメチル-2-プロピニル)-1-ピペラジニル]アセトニトリル (4c) の合成

- 5 1-(1,1-ジメチル-2-プロピニル)ピペラジン (350 mg, 2.3 mmol)、炭酸カリウム (480 mg, 3.45 mmol) のメチルエチルケトン (MEK) 懸濁液 (10 mL) にプロモアセトニトリル (0.176 mL, 2.53 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌した。反応液を MEK で希釈し、濾過した。濾液を濃縮し、表題化合物 (0.439 g, 定量的) を白色固体として得た。

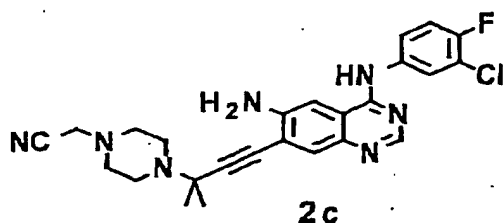


4c

- 10 4c: ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.40 (s, 6H), 2.31 (s, 1H), 2.68 (br s, 8H), 3.52 (s, 2H).

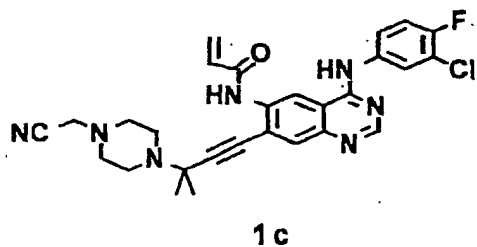
<実施例 3>

- 1) 化合物 5 (1.0 g, 2.72 mmol)、[4-(1,1-ジメチル-2-プロピニル)-
15 1-ピペラジニル]アセトニトリル (4c) (624 mg, 3.26 mmol) にトリエチルアミン (15 mL) と DMF (3.5 mL) を加えた。この混合溶液に対し減圧下脱気、窒素置換という操作を 3 回行い、トリフェニルホスフィン (35 mg, 0.16 mmol) および酢酸パラジウム (II) (18 mg, 0.08 mmol) を加え 80℃ で 4 時間攪拌した。反応液を室温とした後、減圧下溶媒を留去した。残渣に重曹水を加え、酢酸
20 エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (酢酸エチル-メタノール) に付し、目的とするカップリング化合物 2c (1.07 g, 82%) を得た。



2c: ^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.48 (s, 6H), 2.56 (br s, 4H), 2.70 (br s, 4H), 3.73 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 7.42 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.20 (dd, $J = 6.9, 2.4$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.64 (s, 1H).

2) 化合物 2c (500 mg, 1.04 mmol) とアクリル酸 (0.36 mL, 5.2 mmol)、トリエチルアミン (0.22 mL, 1.56 mmol) および EDC (297 mg, 1.56 mmol) の DMF (7 mL) 溶液を室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下留去し、重曹水 (70 mL) にあけ、混合物を濾過した。残渣を水および水-エタノールで洗浄した。粗精製物をシリカゲルカラムクロマト (クロロホルム-メタノール) に付し、得られた固形物を水-エタノールにて再結晶し、目的とする化合物 1c (38 mg, 61%) を得た。



15

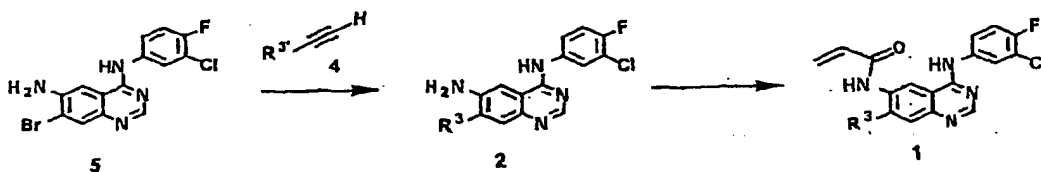
1c: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.44 (s, 6H), 2.50 (br s, 4H), 2.67 (br s, 4H), 3.71 (s, 2H), 5.84 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 16.9, 10.1$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.84 (br s, 2

H), 8.18 (br d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 9.99 (s, 1H).

<実施例 4 ~ 25>

- 5 7-ブromo-*N*-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4,6-キナゾリンジアミン (5) と対応するアセチレン化合物 4 を出発物質に用いて実施例 3 と同様な方法で以下に示すようにアミノ体 2、化合物 1 を製造した (scheme 5)。それぞれのスペクトルデータを表 10 に示す。

Scheme 5



10

15

20

表 1 O

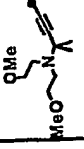
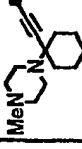

実施例	R ³	化合物 1(収率)	化合物 2(収率)	化合物 4, R ³ -H
4		1d (40%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.43 (s, 6H), 2.82 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 3.24 (s, 6H), 3.33-3.50 (m, 4H), 5.85 (dd, J = 10.0, 1.9 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.83 (br s, 2H), 8.18 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.99 (s, 1H).	2d (62%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.47 (s, 6H), 2.86 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 3.26 (s, 6H), 3.43 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 5.56 (s, 2H), 7.42 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.21 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.62 (s, 1H).	4d-HCl (51%): 1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ ppm: 1.91 (s, 6H), 2.68 (s, 1H), 3.47 (s, 6H), 3.57-3.75 (m, 4H), 3.80-3.90 (m, 2H), 4.00-4.15 (m, 2H), 12.23 (br s, 1H).
5		1e (36%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.26 (m, 1H), 1.50-1.64 (m, 7H), 2.00 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.35 (br s, 4H), 2.64 (br s, 4H), 5.83 (dd, J = 10.0, 1.9 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.85 (br s, 2H), 8.19 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.99 (s, 1H).	2e (89%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.35 (m, 1H), 1.50-1.75 (m, 7H), 1.99 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.45 (br s, 4H), 2.67 (br s, 4H), 5.50 (s, 2H), 7.43 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.79-7.85 (m, 1H), 8.21 (dd, J = 7.0, 2.7 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.65 (s, 1H).	4e (83%): 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.13-1.31 (m, 1H), 1.32-1.52 (m, 5H), 1.52-1.70 (m, 2H), 1.70-1.87 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 3.20-2.41 (m, 4H), 2.41-2.65 (m, 4H), 3.18 (s, 1H).
6		1f (30%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.42 (s, 6H), 2.14 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.31 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 5.84 (dd, J = 10.0, 1.9 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 16.7, 1.9 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 16.7, 10.0 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.84 (br s, 2H), 8.18 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 10.00 (s, 1H).	2f (70%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.46 (s, 6H), 2.16 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.35 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 5.55 (s, 2H), 7.42 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.20 (dd, J = 6.8, 2.7 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.63 (s, 1H).	4f (78%): 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.25 (s, 6H), 2.10 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.36-2.46 (m, 2H), 3.09 (s, 1H).

表 10 の 続 き

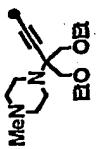


実施例	R ³	化合物 1(収率)	化合物 2(収率)	化合物 4, R ³ -H
7		1g (44%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.11 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.31 (br s, 4H), 2.67 (br s, 4H), 3.51 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 3.67 (s, 4H), 5.85 (dd, J = 10.0, 1.9 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.81 (br s, 2H), 8.15 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 10.00 (s, 1H).	2g (73%) : 1H NMR (DMSO-d6) δ ppm: 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 2.16 (s, 3H), 2.38 (br s, 4H), 2.71 (br s, 4H), 3.53 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 3.67 (s, 4H), 5.71 (s, 2H), 7.43 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.20 (dd, J = 7.0, 2.7 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.65 (s, 1H).	4g (83%): 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.09 (t, J = 6.9 Hz, 6H), 2.14 (s, 3H), 2.20-2.45 (m, 4H), 2.50-2.70 (m, 4H), 3.20 (s, 1H), 3.45 (q, J = 6.9 Hz, 4H), 3.55-3.60 (m, 4H).
8		1h (50%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 0.98 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.43 (s, 6H), 2.28 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.38 (br s, 4H), 2.64 (br s, 4H), 5.83 (dd, J = 10.3, 1.9 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.84 (br s, 2H), 8.18 (br d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 10.01 (s, 1H).	2h (35%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.00 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.47 (s, 6H), 2.33 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.44 (br s, 4H), 2.67 (br s, 4H), 5.53 (s, 2H), 7.42 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.21 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.63 (s, 1H).	4h (94%): 1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ ppm: 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.26 (s, 1H), 2.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.51 (br s, 4H), 2.69 (br s, 4H).
9		1i (53%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.42 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.64 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.40 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 5.85 (dd, J = 10.0, 1.9 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.84 (br s, 2H), 8.19 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 9.99 (s, 1H).	2i (71%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.46 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.68 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.44 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 5.57 (s, 2H), 7.43 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.21 (dd, J = 6.8, 2.7 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.65 (s, 1H).	4i-HCl (56%): 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.66 (s, 1H), 2.79 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.50-3.70 (m, 1H), 3.70-3.95 (m, 2H), 4.00 (s, 1H), 11.11 (br s, 1H).

表 10 の 続 き



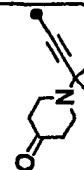
実施例	R ³	化合物 1(収率)	化合物 2(収率)	化合物 4, R ³ -H
10		1j (50%): 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.43 (s, 6H), 1.74 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.50 (m, 4H), 2.83 (m, 4H), 5.85 (dd, J = 10.0, 1.9 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.82 (br s, 2H), 8.18 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.99 (s, 1H).	2j (66%): 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.43 (s, 6H), 1.77 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.50 (m, 4H), 2.85 (m, 4H), 5.55 (s, 2H), 7.43 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.21 (dd, J = 7.0, 2.4 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.65 (s, 1H).	4j-xHCl (71%: X = 2とL) C): 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.69 (s, 6H), 2.32 (br s, 2H), 2.79 (s, 3H), 3.50-4.00 (m, 8H), 4.01 (s, 1H).
11		1k (36%): 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.37 (m, 2H), 1.42 (s, 6H), 1.72 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 4.54 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 17.3, 10.3 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.82 (br s, 2H), 8.17 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.98 (s, 1H).	2k (63%): 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.39 (m, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.75 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 7.42 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.20 (dd, J = 6.8, 2.7 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.63 (s, 1H).	4k (54%): 1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ ppm: 1.41 (s, 6H), 1.52-1.63 (m, 3H), 1.90-2.02 (m, 2H), 2.29 (s, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.70 (m, 1H).
12		1l (50%): 1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.52 (s, 6H), 2.37 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 2.92 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 5.83 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 10.1, 17.1 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.18 (dd, J = 2.3, 6.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 2H), 9.98 (s, 1H), 10.00 (s, 1H).	2l (98%): 1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.57 (s, 6H), 2.41 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 2.95 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 5.55 (br s, 2H), 7.42 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.19 (dd, J = 2.6, 6.9 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.64 (s, 1H).	4l (56%): 1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ ppm: 1.47 (s, 6H), 2.32 (s, 1H), 2.48 (t, J = 6.1 Hz, 4H), 2.93 (t, J = 6.1 Hz, 4H).

表 10 の 続 き

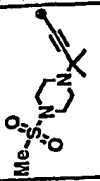
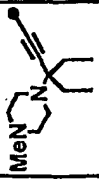
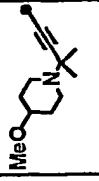
実施例	R ³	化合物 1(収率)	化合物 2(収率)	化合物 4, R ³ -H
13		1m (52%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.44 (s, 6H), 2.71 (br s, 4H), 2.86 (s, 3H), 3.12 (br s, 4H), 5.85 (dd, J = 10.3, 1.9 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 17.3, 1.9 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 17.3, 10.3 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.82 (br s, 2H), 8.17 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.98 (s, 1H).	2m (51%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.50 (s, 6H), 2.76 (br s, 4H), 2.89 (s, 3H), 3.16 (br s, 4H), 5.55 (s, 2H), 7.42 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.20 (dd, J = 6.8, 2.7 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.64 (s, 1H).	4m (85%): 1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ ppm: 1.43 (s, 6H), 2.31 (s, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.80 (br s, 4H), 3.29 (br s, 4H).
14		1n (45%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.60-1.80 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 2.32 (br s, 4H), 2.60 (br s, 4H), 5.82 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.82 (br s, 2H), 8.17 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.98 (s, 1H).	2n (77%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 6H), 1.65-1.97 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.37 (br s, 4H), 2.62 (br s, 4H), 5.47 (s, 2H), 7.41 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.19 (dd, J = 6.9, 2.4 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.83 (s, 1H).	4n (32%): 1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ ppm: 0.83 (t, J = 7.3 Hz, 6H), 1.43-1.70 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.17-2.37 (m, 4H), 2.40-2.59 (m, 4H), 3.13 (d, J = 1.7 Hz, 1H).
15		1o (44%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.42 (br s, 8H), 1.86 (m, 2H), 2.27 (t, J = 10.6 Hz, 2H), 2.93 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 5.84 (dd, J = 10.0, 1.9 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.82 (br s, 2H), 8.17 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 9.98 (s, 1H).	2o (62%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.46 (br s, 8H), 1.86 (m, 2H), 2.33 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 2.92 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 5.53 (s, 2H), 7.41 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.19 (dd, J = 6.8, 2.7 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.62 (s, 1H).	4o (51%): 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.29 (s, 6H), 1.25-1.55 (m, 2H), 1.75-1.90 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 3.21 (m, 3H), 3.33 (s, 1H).

表 10 の 続 き




実施例	R ³	化合物 1(収率)	化合物 2(収率)	化合物 4, R ³ -H
16		1p (38%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.44 (s, 6H), 1.97 (s, 3H), 2.55 (br s, 2H), 2.61 (br s, 2H), 3.42 (br s, 4H), 5.82 (dd, J = 10.0, 1.9 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.83 (br s, 2H), 8.16 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.98 (s, 1H).	2p (66%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.49 (s, 6H), 1.98 (s, 3H), 2.58 (br s, 2H), 2.64 (br s, 2H), 3.46 (br s, 4H), 5.53 (s, 2H), 7.41 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.19 (dd, J = 6.8, 2.7 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.63 (s, 1H).	4p (49%) : 1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.32 (s, 6H), 1.99 (s, 3H), 2.41-2.59 (m, 4H), 3.18 (s, 1H), 3.43 (br t, J = 4.4 Hz, 4H).
17		1q (64%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.43 (s, 6H), 2.50 (br s, 2H), 2.69 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 5.84 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.83 (br s, 2H), 8.19 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 9.99 (s, 1H).	2q (43%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.05 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.46 (s, 6H), 2.49 (br s, 2H), 2.71 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 5.53 (s, 2H), 7.41 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.19 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.62 (s, 1H).	4q (50%) : 1H NMR (300MHz, CDCl3) δ ppm: 1.08 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.39 (s, 6H), 2.23 (s, 1H), 2.53 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.67 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H).
18		1r (38%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.42 (s, 6H), 2.43 (br t, J = 6.0 Hz, 6H), 2.62 (br s, 4H), 3.22 (s, 3H), 3.41 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 5.84 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 16.7, 10.3 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.84 (br s, 2H), 8.19 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 10.00 (s, 1H).	2r (53%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.45 (s, 6H), 2.43 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.49 (br s, 4H), 2.63 (br s, 4H), 3.21 (s, 3H), 3.41 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 5.53 (s, 2H), 7.41 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.19 (dd, J = 7.0, 2.7 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.63 (s, 1H).	4r : 1H NMR (300MHz, CDCl3) δ ppm: 1.40 (s, 6H), 2.27 (s, 1H), 2.59 (m, 6H), 2.72 (br s, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.53 (m, 2H).

表 10 の 続 き

実施例	R ³	化合物 1(収率)	化合物 2(収率)	化合物 4, R ³ -H
19		1s (48%) : ¹ H NMR (270MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.43 (s, 6H), 2.46-2.57 (m, 6H), 2.62-2.68 (m, 6H), 5.86 (dd, J = 10.0, 1.9 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 16.7, 1.9 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 16.7, 10.0 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.84 (br s, 2H), 8.19 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 10.00 (s, 1H).	2s (72%) : ¹ H NMR (270MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.46 (s, 6H), 2.40-2.58 (m, 6H), 2.60-2.75 (m, 6H), 5.53 (s, 2H), 7.41 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.19 (dd, J = 7.0, 2.7 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.63 (s, 1H).	4s: ¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.40 (s, 6H), 2.30 (s, 1H), 2.52 (t, 2H), 2.45-2.65 (m, 4H), 2.65-2.85 (m, 6H).
20		1t (46%) : ¹ H NMR (270MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.44 (s, 6H), 1.68 (br s, 4H), 2.68 (br s, 4H), 5.85 (dd, J = 10.0, 1.9 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.84 (br s, 2H), 8.19 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.99 (s, 1H).	2t (75%) : ¹ H NMR (270MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.47 (s, 6H), 1.72 (br s, 4H), 2.71 (br s, 4H), 5.51 (s, 2H), 7.41 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.19 (dd, J = 7.0, 2.7 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.62 (s, 1H).	4t (52%) : ¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.42 (s, 6H), 1.80 (m, 4H), 2.24 (s, 1H), 2.72 (m, 4H).
21		1u (33%) : ¹ H NMR (270MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.45 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.65 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 5.85 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.87 (br s, 2H), 8.19 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 10.00 (s, 1H).	2u (quant.) : ¹ H NMR (270MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.49 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.65-2.80 (m, 4H), 5.56 (s, 2H), 7.43 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.20 (dd, J = 7.0, 2.4 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.64 (s, 1H).	4u-HCl (81%) : ¹ H NMR (300MHz, DMSO) δ ppm: 1.64 (s, 6H), 2.75 (s, 3H), 3.17 (br t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.30-3.70 (m, 2H), 3.98 (s, 1H); 4u: ¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.38 (s, 6H), 2.27 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.48 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.9 Hz, 2H).

表 10 の 続 き



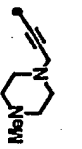
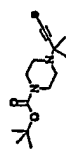
実施例	R ³	化合物 1(収率)	化合物 2(収率)	化合物 4, R ³ -H
22		1v (72%): ¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.20-2.50 (m, 4H), 2.50-2.64 (m, 2H), 2.64-2.75 (m, 2H), 3.40-3.60 (m, 4H), 5.83 (dd, J = 1.3, 10.2 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 1.3, 10.2 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 10.2, 17.1 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.70-7.82 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 2.3, 6.8 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 9.98 (s, 1H).	2v (59%): ¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.15-2.50 (m, 4H), 2.50-2.65 (m, 2H), 2.65-2.80 (m, 2H), 3.50-3.75 (m, 4H), 5.91 (s, 2H), 7.42 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.18 (dd, J = 2.4, 6.7 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.61 (s, 1H).	4v·HCl (74%): ¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.78 (dt, J = 2.4, 7.7 Hz, 2H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.10 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 3.20-3.35 (m, 2H), 3.35-3.50 (m, 2H), 3.70-3.88 (m, 2H), 3.90-4.00 (m, 2H), 11.47 (br s, 1H).
23		1x (59%): ¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.45-2.65 (m, 4H), 3.50-3.70 (m, 6H), 5.84 (dd, J = 1.4, 10.3 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 1.4, 17.0 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 10.3, 17.0 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.18 (dd, J = 2.3, 6.7 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 10.02 (s, 1H).	2x (59%): ¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.50-2.70 (m, 4H), 3.45-3.75 (m, 6H), 5.68 (br s, 2H), 7.43 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.76-7.86 (m, 1H), 8.20 (dd, J = 2.2, 6.7 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.64 (s, 1H).	4x (98%): ¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ ppm: 2.28 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 2.57 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.30 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 4.6 Hz, 4H).
24		1y (39%): ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.16 (s, 3H), 2.34 (br s, 4H), 2.56 (br s, 4H), 3.60 (s, 2H), 5.84 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 16.9 Hz, 10.1 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.76-7.90 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 10.01 (s, 1H).	2y (93%): ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.17 (s, 3H), 2.10-2.40 (m, 4H), 2.40-2.75 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 5.68 (br s, 2H), 7.42 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.73-7.85 (m, 1H), 8.18 (dd, J = 1.8, 6.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.64 (s, 1H).	4y (63%): ¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ ppm: 2.25 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.30-2.85 (m, 8H), 3.30 (d, J = 2.3 Hz, 2H).

表 10 の 続 き

実施例	R ³	化合物 1(収率)	化合物 2(収率)	化合物 4, R ³ -H
25		1z (58%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.38 (s, 9H), 1.43 (s, 6H), 2.49 (br s, 4H), 2.56 (br s, 4H), 5.82 (dd, J = 10.0, 1.9 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 16.7, 1.9 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 16.7, 10.0 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.83 (br s, 2H), 8.17 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 9.98 (s, 1H).	2z (79%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.39 (s, 9H), 1.49 (s, 6H), 2.51 (br s, 4H), 2.60 (br s, 4H), 5.53 (s, 2H), 7.42 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.20 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.63 (s, 1H).	4z (49%) : 1H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.39 (s, 6H), 1.46 (s, 9H), 2.29 (s, 1H), 2.58 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 3.45 (t, J = 5.1 Hz, 4H).

<合成例 7 ~ 12> アセチレン 4 の合成

上記実施例 3 ~ 25 中、出発物質として用いたアセチレン化合物 4 は下記合成例に示す場合を除き、合成例 1 の方法に準じて合成した。また場合により、対応する塩酸塩 (4N 塩酸 - 酢酸エチル) に変換したものをを用いた。収率および ^1H NMR スペクトルデータは表中に記した。

<合成例 7>

4g: エチルマグネシウムクロライドの 0.5 M THF 溶液 (360 mL, 180 mmol) を氷冷下攪拌し、1,3-ジエトキシアセトン (21.93 g, 150 mmol) を滴下した。氷冷下 30 分間攪拌した後、無水酢酸 (18.4 mL, 195 mmol) を滴下し、室温で 10 時間攪拌した。反応終了後、塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出を行なった。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮することにより 酢酸 1,1-ビス-エトキシメチル-2-プロピニル エステル (31.36 g, 97%) を得た。

酢酸 1,1-ビス(エトキシメチル)-2-プロピニル エステル (15.00 g, 70 mmol) と 1-メチルピペラジン (8.41 g, 84 mmol)、塩化銅 (I) (350 mg)、トリエチルアミン (9.7 mL, 70 mmol)、を THF (150 mL) に溶解し、2 時間加熱還流した。反応終了後、反応液に $t\text{-BuOMe}$ を加え、3 N 塩酸で抽出した。6 N 水酸化ナトリウム水溶液で抽出液を中和後、酢酸エチルで抽出し、有機層を 7 % 塩化アンモニウム水溶液および水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、20 濃縮することにより 標題化合物 4g (15.30 g, 86%) を得た。

<合成例 8>

4o: 1-(1,1-ジメチル-2-プロピニル)ピペリジン-4-オール 4k [出発物質として 4-ヒドロキシピペリジンを用い、合成例 1 の方法に準じて合成; 収率 54%] (6.0 g, 36.0 mmol) を THF (100 mL) に溶解し、NaH (1.73 g) およびヨウ化メチル (7.7 g) を加え、室温で一日攪拌した。反応液を濃縮し、水を加えジクロロメタンで抽出し、有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥した。有機層を濃縮後、残渣を酢酸エチルに溶解し、氷冷下、4N 塩酸 - 酢酸エチル (9 mL) を滴下し、生じた沈殿物を濾取、乾燥し 4o·HCl (4.0 g, 51%) を得た。

<合成例 9>

- 4m: 4-(1,1-ジメチル-2-プロピニル)ピペラジン [出発物質としてピペラジンを過剰 (2.5 等量) に用い、合成例 1 の方法に準じて合成; 収率 42%] (6.0 g, 40.0 mmol)、ピリジン (3.50 mL) のジクロロメタン溶液 (60 mL) を氷冷下
5 攪拌し、メタンスルホニルクロリド (5.6 g) を加えた。室温までゆっくり昇温後水を加えジクロロメタンで抽出した。抽出液を硫酸銅水溶液、水、および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した。有機層を濃縮し化合物 4m (7.80g, 85%) を淡黄色固体として得た。

<合成例 10>

- 10 4r: 1-(1,1-ジメチル-2-プロピニル)ピペラジン (5.0 g, 33 mmol)、2-クロロエチルメチルエーテル (4.7 g, 50 mmol)、ヨウ化ナトリウム (35.0 g, 233 mmol)、炭酸カリウム (9.2 g, 66 mmol) を、メチルエチルケトン (150 mL) に懸濁し、反応液を 3 日間加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、残渣に酢酸エチルを加え、3 N 塩酸で抽出した。抽出液を 6 N 水酸化ナトリウム水溶液で中和後、ジ
15 クロロメタンで抽出し、有機層を水で洗浄した後無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、残渣を酢酸エチルに溶解し、4N 塩酸 - 酢酸エチル (17.0 mL) を加えた。析出した結晶を濾過し、減圧乾燥して化合物 4r (7.44 g, 79%) を淡黄色結晶として得た。

<合成例 11>

- 20 4s: 1-(1,1-ジメチル-2-プロピニル)ピペラジン (5.0 g, 33 mmol)、アクリロニトリル (2.6 g, 49 mmol) をメタノール (50 mL) に溶解し室温で 3 時間、55℃で 4 時間攪拌した。反応液を濃縮し、減圧乾燥し化合物 4s (6.51g, 96%) を黄白色結晶として得た。

<合成例 12>

- 25 4v: トルエン-4-スルホン酸 3-ブチニル エステル (4.0 g, 17.8 mmol)、モルホリン (2.94 mL, 26.7 mmol)、炭酸カリウム (2.96 g, 21.4 mmol) のアセトニトリル懸濁液 (40 mL) を 2.5 時間還流させた。放冷後、混合物を濾過し、残渣を 'BuOMe (20 mL) で洗浄した。濾液を濃縮し、'BuOMe (40 mL) を加え、生成物を

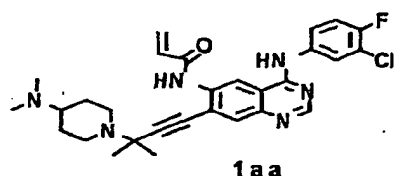
- 3N塩酸 (30 mL x 1, 10 mL x 1)で抽出した。抽出液に6N水酸化ナトリウム水溶液を塩基性を示すまで加え、ジクロロメタン (40 mL x 1, 20 mL x 1)で抽出した。有機層を乾燥、濃縮し化合物 4v (2.44 g, 98%) を油状物質として得た。この油状物 4v (3.94 g, 28.2 mmol) をジエチルエーテル (20 mL) に溶解し、
5 氷浴上攪拌しながら、4N塩酸 - 酢酸エチル (7.8 mL, 31.2 mmol) を滴下した。室温で30分間攪拌後、析出物を濾取し、残渣をジエチルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥することにより化合物 4v · HCl (3.78g, 76%) を白色固体として得た。

<実施例 26>

- 10 1) トリエチルアミン (5.5 mL, 40 mmol) のエタノール溶液 (30 mL) に室温でジメチルアミン塩酸塩 (3.26 g, 40 mmol)、チタンテトライソプロポキシド (11.8 mL, 40 mmol) および 1 - (1,1-ジメチル - 2 - プロピニル)ピペリジン - 4 - オン (41) (3.3 g, 20 mmol) を加えた。7時間攪拌後、NaBH₄ (1.13 g, 30 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。反応液を5%アンモニア水 (80 mL) にあ
15 け、ジクロロメタン (100 mL) を加えた。混合物をセライト濾過し、濾上物をジクロロメタン (30 mL x 3) で洗浄した。有機層を分液後乾燥し、シリカゲルカラム (20 g) で濾過した。濾液を濃縮し、得られる固体を減圧下、昇華 (油浴温度約 100°C/0.1 mmHg) させると [1 - (1,1-ジメチル - 2 - プロピニル) - 4 - ピペリジニル]ジメチルアミン (4aa) を無色結晶として得た。
- 20 2) 7-プロモ-N⁴-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4,6-キナゾリンジアミン (5) (557 mg, 1.52 mmol)、化合物 4aa (383 mg, 1.97 mmol)、トリエチルアミン (12 mL)、のDMF (2.4 mL) 溶液に対して、減圧下脱気、窒素置換という操作を3回行い、トリフェニルホスフィン (24 mg, 0.09 mmol)、酢酸パラジウム (II) (10 mg, 0.05 mmol) を加え、80°Cで3時間攪拌した。反応液
25 を室温とした後、減圧下溶媒を留去した。残渣に重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水 (x 3)、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、減圧下溶媒を留去し、アミノ体 2aa を得た。

3) アミノ体 2aa (690 mg, 1.43 mmol) とアクリル酸 (0.49 mL, 7.2 m

mol)、トリエチルアミン (0.30 mL, 2.15 mmol) および EDC (410 mg, 2.15 mmol) の DMF (8 mL) 溶液を室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下留去し、残渣に重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水 (x 3)、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、減圧下溶媒を留去した。粗精製物をシリカゲルカラムクロマト (クロロホルム-メタノール-トリエチルアミン) に付し、得られた粗精製物を水-エタノールにて再結晶し、目的とする化合物 1a (127 mg, 16%) を得た。

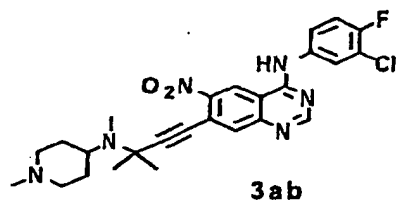


1aa: ^1H NMR (270MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.32 (br d, 2H), 1.44 (s, 6H), 1.76 (br d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 1.99 (m, 1H), 2.15 (br s, 8H), 3.10 (br d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 5.84 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 17.0, 10.1$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.84 (br s, 2H), 8.19 (br d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.99 (s, 1H).

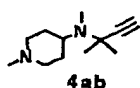
<実施例 27>

1) 合成例 4 記載の方法に準じて製造した (7-ブロモ-6-ニトロ-4-キノゾリル) - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミン塩酸塩を水-メタノール中、トリエチルアミンで処理して得られる (7-ブロモ-6-ニトロ-4-キノゾリニル) - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミン (3.0 g, 7.55 mmol) と合成例 1 の方法に準じて合成したアセチレン 4ab (1.76 g, 9.06 mmol)、およびトリエチルアミン (60 mL) の DMF 溶液 (9 mL) に対して、減圧下脱気、窒素置換という操作を 3 回行い、トリフェニルホスフィン (118 mg, 0.46 mmol)、酢酸パラジウム (II) (51 mg, 0.23 mmol) を加え 80°C で 3 時間攪拌した。反応液を室温とした後、減圧下溶媒を留去した。残渣に重曹水を加え、

酢酸エチルにて抽出した。有機層を水 (x 3)、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、ニトロ体 3ab を得た。

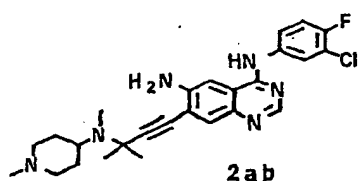


3ab: ^1H NMR (270MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.48 (s, 6H), 1.66 (m, 4H), 1.95 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.79 (br d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.97 (m, 1H), 7.48 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.16 (br d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 10.45-10.55 (br s, 1H).



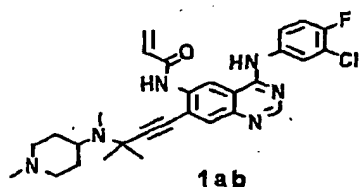
4ab [合成例 1 の方法に準じて合成 ; 収率 69%]: ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.31 (s, 6H), 1.45-1.72 (m, 4H), 1.77-1.93 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.70-2.95 (m, 3H), 3.10 (s, 1H).

2) ニトロ体 3ab、1N 塩酸 (22.5 mL, 22.5 mmol)、および鉄粉末 (2.09 g, 37.5 mmol) のエタノール (70 mL) 混合液を 1.5 時間還流させた。反応液を 50℃とした後、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (22.5 mL, 22.5 mmol) を加え、50℃で 30 分攪拌し、反応液を室温とした後、セライトで濾過した。残渣を酢酸エチルで洗浄し、濾液を濃縮した後、残渣に重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水 (x 3)、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をアセトリトリルに懸濁させ加熱還流下攪拌した。室温とした後濾取し、目的とするアミノ体 2ab (2.78 g, 76%) を得た。



2ab: ^1H NMR (270MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.50 (s, 6H), 1.66 (m, 4H), 1.92 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.79 (br d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 2.99 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 7.42 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.21 (dd, $J = 7.0, 2.4$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.63 (s, 1H).

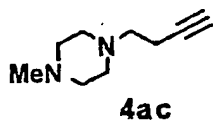
3) アミノ体 2ab を実施例 26 - 3) と同様な方法で目的化合物 1ab (収率 33%) へ変換した。



1ab: ^1H NMR (270MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.46 (s, 6H), 1.63 (m, 4H), 1.86 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.74 (br d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 2.92 (m, 1H), 5.85 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 17.0, 10.0$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.18 (br d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.99 (s, 1H).

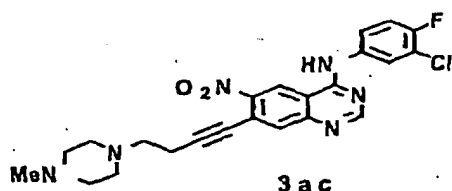
<実施例 28>

出発物質として、合成例 12 と同様な方法で 1-メチルピペラジンおよびトルエン-4-スルホン酸 3-ブチニル エステルから合成した 4ac (収率 80%) と (7-ブromo-6-ニトロ-4-キナゾリニル) - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミンを用い、上記実施例 27 と同様な方法で、3ac、2ac および 1ac に変換した。

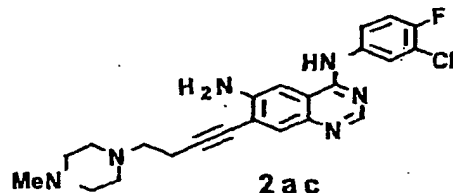


4ac: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.97 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.38 (dt, $J = 2.6, 7.7$ Hz, 2H), 2.46 (br s, 4H), 2.53 (br s, 4H), 2.61 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H).

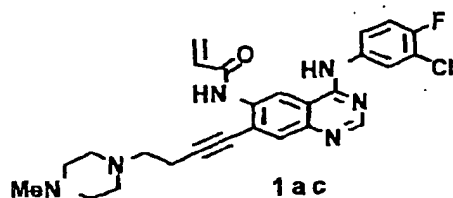
5



3ac: ^1H NMR (270MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.13 (s, 3H), 2.33 (br s, 4H), 2.47 (br s, 4H), 2.59-2.73 (m, 4H), 7.48 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.14 (dd, $J = 6.8, 2.4$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 10.42 (br s, 1H).



10 **2ac:** ^1H NMR (270MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.16 (s, 3H), 2.36 (br s, 4H), 2.47 (br s, 4H), 2.60 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.72 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 5.86 (s, 2H), 7.42 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.20 (dd, $J = 6.8, 2.7$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.60 (s, 1H).



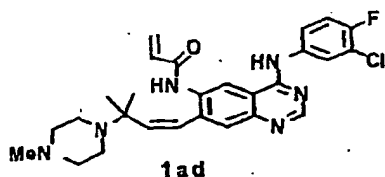
15 **1ac:** ^1H NMR (270MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.15 (s, 3H), 2.32 (br s, 4H), 2.46 (br s, 4H), 2.60-2.69 (m, 4H), 5.86 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 1$

7.0 Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 17.0, 10.0$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.81 (br s, 2H), 8.16 (br d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 10.00 (s, 1H).

5 <実施例 29>

化合物 2a (2.40 g, 5.3 mmol)、10%パラジウム炭素 (170 mg) の THF (15 mL) - エタノール (15 mL) 混合液を水素雰囲気下、室温で 12 時間撹拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマト (クロロホルム - メタノール) に付し、アミノ体 [$m/z = 455$ ($M+1$)] (1.69g, 70%) を得た。

- 10 このアミノ体 (330 mg, 0.73 mmol) と EDC (278 mg, 1.45 mmol)、アクリル酸 (99 μ L) およびトリエチルアミン (200 μ L) の DMF 溶液 (2 mL) を室温で一晩撹拌した。反応液に重曹水 (40 mL) を加え、酢酸エチル (40 mL x 1, 20 mL x 1) で抽出した。抽出液を乾燥、濃縮し、得られた粗精製物をシリカゲルカラムに付し (クロロホルム - メタノール - トリエチルアミン)、アセトニトリル
15 で懸洗すると目的とする化合物 1ad (200 mg, 54%) が得られた。

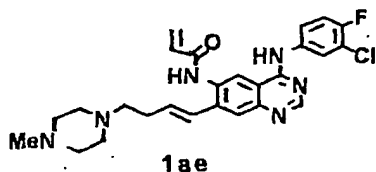


- 1ad: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0.96 (s, 6H), 1.99 (s, 3H), 2.00-2.25 (m, 4H), 2.25-2.60 (m, 4H), 5.73 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 5.81 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 10.4, 16.9$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.80-7.92 (m, 1H),
20 7.90 (s, 1H), 8.20 (dd, $J = 2.2, 6.7$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.92 (s, 1H).

<実施例 30>

- 化合物 4ac (333 mg, 2.18 mmol)、トリブチルスズヒドリド (764 mg, 2.62 mmol) および 2,2'-アゾビスイソプロピロニトリル (4 mg, 0.02 mmol) の混合物
25

を 80℃で 2 時間攪拌した。この溶液に化合物 5 (670 mg, 1.80 mmol)、酢酸パラジウム (II) (10 mg)、トリフェニルホスフィン (24 mg)、DMF (1.3 mL) およびトリエチルアミン (7 mL) を加え、80℃で 4 時間攪拌した。反応混合物に $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (dba = dibenzylidenacetone) (15 mg) を加え、還流下さらに 4 時間
 5 攪拌した。放冷後、弗化カリウム水溶液 (50 mL) を加え、室温でしばらく攪拌した。生成物を酢酸エチル (50 mL x 1, 20 mL x 2) で抽出し、有機層を乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (クロロホルム - メタノール - トリエチルアミン) に付し、目的物を含む油状物質 (1.02 g) を得た。この油状物質 (500 mg) と EDC (345 mg, 1.8 mmol)、アクリル酸 (0.123 mL, 1.8 mmol)、
 10 トリエチルアミン (0.25 mL, 1.8 mmol) および DMF (4.0 mL) を用い実施例 1 と同様な方法で反応を行った。粗精製物をカラムクロマト (クロロホルム - メタノール - トリエチルアミン) に付し、得られた油状物質 (180 mg) にアセトニトリルを少量加え、結晶化させた。さらにアセトニトリル (4 mL) を加え、還流下攪拌し室温まで冷却して析出物を濾取し、目的とする化合物 1ae (95 mg,
 15 理論収率 21%) を得た。



1ae: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.14 (s, 3H), 2.10–2.50 (m, 12H), 5.82 (dd, $J = 1.5, 10.2$ Hz, 1H), 6.29 (dd, $J = 1.5, 17.1$ Hz, 1H), 6.52 (dt, $J = 6.0, 15.8$ Hz, 1H), 6.58 (dd, $J = 10.2, 17.1$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.
 20 15 (dd, $J = 2.6, 6.8$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 10.03 (s, 1H).

<実施例 31> 1a・2 トシル酸塩 (1a・2TsOH)

エタノール - 酢酸エチル溶液 (1:7, 140 mL) に化合物 1a (10.00 g) を加
 25 え攪拌し、これを濾過して [エタノール - 酢酸エチル (1:7, 10 mL) で洗浄] 得

られる溶液に、パラ-トルエンスルホン酸 (TsOH)・1水和物 (7.37g) をエタノール-酢酸エチル溶液 (1:7, 20 mL) に溶解、濾過 [エタノール-酢酸エチル (1:7, 10 mL) で洗浄] して得られる溶液を室温で加えた。室温で3時間攪拌後、生成した固体を濾取、減圧下 70℃、5 時間乾燥し、標題化合物を淡黄色結晶 (1

5 5.96 g) として得た。

1a・2TsOH: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.49 (s, 6H), 2.27 (s, 6H), 2.59 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 3.06 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 5.91 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 10.2Hz, 16.9Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 9.0Hz, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 2.5Hz, 6.8Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.39 (br s, 1H), 10.10 (s, 1H), 11.32 (br s, 1H).

<実施例 3 2> 1a・3 塩酸塩 (1a・3HCl)

15 THF (40 mL) に化合物 1a (1.549 g) を加え攪拌し、これを濾過 [THF (6.5 mL) で洗浄] して得られる溶液を氷冷し、4 規定塩酸-酢酸エチル溶液 (2.37 mL) を滴下した。氷冷下 5 時間攪拌した後、濾取、減圧下乾燥し、標題化合物を黄色固体 (1.89 g) として得た。

1a・3HCl: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.75 (s, 6H), 2.86 (s, 3H), 3.25 - 3.90 (m, 8H), 5.90 (dd, J = 1.9, 10.3 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 1.9, 17.0 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 10.3, 17.0 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 8.04 (dd, J = 2.7, 6.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 10.47 (s, 1H).

25 <実施例 3 3> 1a・2 塩酸塩 (1a・2HCl)

THF (38 mL) に化合物 1a (1.27 g) を加え溶解し、攪拌しながら、4 規定塩酸-酢酸エチル溶液 (1.28 mL) を滴下した。室温下一晩攪拌後濾取、乾燥により標題化合物を白色固体 (1.17 g) として得た。この粗結晶 (0.16 g) を

イソプロパノール (IPA) - THF (1:1, 10 mL) に懸濁させ油浴温度 70℃ で攪拌した。放冷後、生成物を濾取、減圧下乾燥し、標題化合物を結晶性粉末 (7.8 mg) として得た。

1a·2HCl: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.55 (s, 6H), 2.80 (s, 3H), 2.90-3.80 (m, 8H), 5.90 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.75 (m, 1H), 8.05 (dd, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.91 (s, 2H), 10.30 (s, 1H).

元素分析: (計算値) (C₂₇H₃₀Cl₃FN₅O · 0.1IPA · 0.5H₂O として) C, 55.11; H, 5.39; Cl, 17.88; N, 14.13; (分析値) C, 55.26; H, 5.19; Cl, 17.72; N, 14.12.

10.

<実施例 3 4> 1a・塩酸塩 (1a·HCl)

THF (3 mL) に化合物 1a (150 mg) を加えて得られる溶液を氷冷し、攪拌しながら 4 規定塩酸 - 酢酸エチル溶液 (81 μL) を滴下した。室温で一晩攪拌した後、濾取、減圧下乾燥し、標題化合物を白色固体 (140 mg) として得た。

15 1a·HCl: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.45 (s, 6H), 2.78 (s, 3H), 2.61 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 3.10-3.75 (m, 4H), 5.85 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 7.58 (t, 1H), 6.80 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 10.10 (br. 3H).

20 <実施例 3 5> 1a・2 メシル酸塩 (1a·2MsOH)

THF (30 mL) に化合物 1a (1.50 g) を加え溶解し、室温で攪拌しながら 3 規定 メタンスルホン酸 (MsOH) - THF 溶液 (1.99 mL) を滴下した。室温で一晩攪拌した後、THF (15 mL) を加え濾取、減圧下乾燥し、標題化合物を白色固体 (1.98 g) として得た。

25 1a·2MsOH: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.48 (s, 6H), 2.34 (s, 6H), 2.81 (s, 3H), 2.40-2.70 (m, 2H), 2.90-3.80 (m, 6H), 5.90 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.55 (m, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.87 (br, 1H) 10.04 (s, 1H).

<実施例 36> 1a・トシル酸塩 (1a・TsOH)

酢酸エチル (70 mL) に化合物 1a (1.00 g) を溶解し、室温で攪拌しながら 0.25 規定パラ-トルエンスルホン酸-酢酸エチル溶液 (8.27 mL) を滴下した。室温で 2 時間攪拌した後、濾取、減圧下乾燥し、標題化合物を白色固体 (1.23 g) として得た。

1a・TsOH: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.46 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 3.06 (m, 2H), 3.20-3.70 (m, 4H), 5.90 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.60 (dd, , 1H), 7.10 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.40-7.60 (m, 3H), 7.80 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.35 (br, 1H), 9.98 (s, 1H), 10.20 (br, 1H).

<実施例 37> 1a・エタンジスルホン酸塩 [$1a \cdot (\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H})_2$]

アセトン (4 mL) に化合物 1a (100 mg) を溶解し、室温で攪拌しながら 0.5 規定エタンジスルホン酸-アセトン溶液 (0.4 mL) を滴下した。室温で一晩攪拌した後、濾取、減圧下乾燥し、標題化合物を白色固体 (89 mg) として得た。

$1a \cdot (\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H})_2$: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.46 (s, 6H), 2.60 (m, 2H), 2.70-2.90 (m, 7H), 2.90-3.80 (m, 6H), 5.90 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.60 (dd, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.76 (s, 2H), 9.40 (br, 1H), 10.03 (s, 1H), 10.50 (br, 1H).

<実施例 38> 1a・2 エタンジスルホン酸塩 [$1a \cdot 2(\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H})_2$]

アセトン (2 mL) に化合物 1a (100 mg) を溶解し、室温で攪拌しながら 0.5 規定エタンジスルホン酸-アセトン溶液 (0.8 mL) を滴下した。室温で一晩攪拌した後、濾取、減圧下乾燥し、標題化合物を白色固体 (122mg) として得た。

$1a \cdot 2(\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H})_2$: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.60 (d, $J = 2.6$, 6H), 2.70-3.00 (m, 13H), 3.20 (m, 2H), 3.60 (m, 4H), 5.40 (d, 1H), 6.60 (dd, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.70 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.00

(s, 1H), 9.80 (br, 1H), 10.20 (s, 1H).

<実施例 39> 1a・2 ベンゼンスルホン酸塩 (1a・2PhSO₃H)

アセトン (3 mL) に化合物 1a (100 mg) を溶解し、室温で攪拌しながら 0.5 規定ベンゼンスルホン酸-アセトン溶液 (0.8 mL) を滴下した。室温で一晩攪拌した後、濾取、減圧下乾燥し、標題化合物を白色固体 (60 mg) として得た。
1a・2PhSO₃H: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.49 (s, 6H), 2.60 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 3.30 (d, 2H) 3.50 (d, 2H), 5.90 (d, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.60 (dd, 1H) 7.32 (m, 6H), 7.60 (m, 5H), 7.75 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 9.40 (br, 1H), 10.10 (s, 1H).

<実施例 40> 1a・1/2 水和物 (1a・1/2H₂O) A 型結晶体の調製 (1)

化合物 1a (9.00 g) に、アセトン (126 mL) を加え、内温 53℃ に加熱攪拌した。固体が完全に溶解した後、溶液を攪拌しながら、内温 24℃ まで 7 時間かけて冷却した。析出物を濾取、濾上物をアセトンで洗浄し、減圧下 80℃、4 時間乾燥して、標題化合物を淡黄色結晶 (7.32 g, 81%) として得た。

この結晶の XRD パターンを図 1 に示し、本結晶を A 型結晶体とする。なお、図 1 に示す特徴的ピークは以下のとおりである。

特徴的ピーク (2θ、±0.2°)

7.1°、10.6°、11.9°、12.2°、13.8°、17.3°、18.4°

IR (KBr) ν cm⁻¹: 3376, 2809, 1676, 1628, 1562, 1535, 1497, 1421, 1213, 1177.

融点: 131~133℃

元素分析: (計算値) (C₂₇H₂₈ClFN₆O・1/2H₂O として) C, 62.85; H, 5.66; N, 16.29; (分析値) C, 62.68; H, 5.58; N, 16.14.

<実施例 41> 1a・1/2H₂O A 型結晶体の調製 (2)

化合物 1a (150 mg) に、トルエン (3.0 mL) を加え、懸濁液のまま室温

で 69 時間攪拌した。懸濁液をろ過し、濾上物をトルエンで洗浄し、減圧下 60℃、6 時間乾燥して標題化合物を淡黄白色結晶 (131 mg, 87%) として得た。本結晶の XRD パターンは A 型結晶体を示した。

5 <実施例 4 2> $1a \cdot 1/2H_2O$ A 型結晶体の調製 (3)

化合物 1a (150 mg) に、THF (1.0 mL) を加え、内温約 70℃に加熱した。固体が完全に溶解した後、溶液を攪拌しながらヘプタン (1.3 mL) をゆっくり滴下し、その後室温まで冷却した。析出物を濾取、濾上物を THF-ヘプタン (1:2) で洗浄し、減圧下 60℃、6 時間乾燥して標題化合物を淡黄白色結晶として得た (90.5 mg, 59%)。本結晶の XRD パターンは A 型結晶体を示した。
10 元素分析: (計算値) ($C_{27}H_{28}ClFN_{80} \cdot 1/2H_2O$ として) C, 62.85; H, 5.66; N, 16.29; (分析値) C, 62.68; H, 5.58; N, 16.14.

<実施例 4 3> $1a \cdot 1/2H_2O$ A 型結晶体の調製 (4)

15 化合物 1a (200 mg) に、酢酸エチル (2.0 mL) を加え、内温約 70℃に加熱した。固体が完全に溶解した後、溶液を攪拌しながら、ヘプタン (3.0 mL) をゆっくり滴下し、その後室温まで冷却した。析出物を濾取、濾上物を酢酸エチル-ヘプタン (1:2) で洗浄し、減圧下 60℃、6 時間乾燥して標題化合物を淡黄白色結晶として得た (119 mg, 79%)。本結晶の XRD パターンは A 型結晶体を示した。

20

<実施例 4 4> $1a \cdot 2TsOH$ A 型結晶体の調製 (1)

実施例 3 1 の方法で得られた粗結晶 (568.23 g) にエタノール (3.41 L) を加え、攪拌しながら内温約 70℃に加温した。固体が完全に溶解した後、溶液を攪拌しながら (攪拌速度約 90 rpm)、内温 26℃まで 16 時間かけて冷却した。析出物を濾取、濾上物をエタノールで洗浄し、減圧下 60℃、20 時間、75℃、12 時間乾燥して標題化合物を淡黄色結晶として得た (488.57 g, 85%)。
25 本結晶の XRD データを図 2 に示し、本結晶を A 型結晶体とする。なお、図 2 に示す特徴的ピークは以下のとおりである。

特徴的ピーク (2θ 、 $\pm 0.2^\circ$)

3.3° 、 6.6° 、 7.5° 、 9.4° 、 13.9° 、 17.4° 、 19.1°

融点: $208.5 \sim 210^\circ\text{C}$

元素分析: (計算値) $[\text{C}_{41}\text{H}_{44}\text{ClFN}_6\text{O}_7\text{S}_2 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O} \text{ (1a} \cdot 2\text{TsOH} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O)} \text{ として}]$

5 C, 57.23; H, 5.27; N, 9.77; S, 7.45 (分析値) C, 57.05; H, 5.09; N, 9.74; S, 7.45

<実施例 4 5> 1a \cdot 2TsOH A型結晶体の調製 (2)

実施例 3 1の方法で得られた粗結晶 (148 mg) にイソプロピルアルコール (5.0
10 mL) を加え、攪拌しながら内温約 80°C に加温した。固体が完全に溶解した後、
溶液を攪拌しながら、室温まで冷却した。析出物を濾取、濾上物をイソプロピル
アルコールで洗浄し、減圧下 60°C 、6 時間乾燥して標題化合物を淡黄色結晶とし
て得た (133mg, 90%)。本結晶の XRD パターンは A 型結晶体を示した。

15 <実施例 4 6> 1a \cdot 2TsOH A型結晶体の調製 (3)

実施例 3 1の方法で得られた粗結晶 (107 mg) に THF (8.0 mL) を加え、懸濁液
を室温で 65 時間攪拌した。懸濁液をろ過し、濾上物を THF で洗浄し、減圧下
 60°C 、3 時間乾燥して標題化合物を淡黄色結晶として得た (97 mg, 90%)。本
結晶の XRD パターンは A 型結晶体を示した。

20

<実施例 4 7> 1a \cdot 2TsOH A型結晶体の調製 (4)

実施例 3 1の方法で得られた粗結晶 (147 mg) にアセトニトリル (6.5 mL) を加
え、攪拌しながら内温約 70°C に加温した。固体が完全に溶解した後、溶液を攪
拌しながら、室温まで冷却した。析出物を濾取、濾上物をアセトニトリルで洗浄
25 し、減圧下 60°C 、6 時間乾燥して標題化合物を淡黄色結晶 (113 mg, 77%) とし
て得た。本結晶の XRD パターンは A 型結晶体を示した。

<実施例 4 8> 1a \cdot 2TsOH A型結晶体の調製 (5)

- 実施例 31 の方法で得られた粗結晶 (158 mg) にエタノール (2.5 mL) を加え、攪拌下内温約 80℃ に加温した。固体が完全に溶解した後、溶液を攪拌しながら、酢酸エチル (8.0 mL) を滴下し、その後室温まで冷却した。析出物を濾取、濾上物をエタノール：酢酸エチル (1:5) で洗浄し、減圧下 60℃、6 時間乾燥し、
- 5 標題化合物を淡黄色結晶として得た (125 mg, 79%)。本結晶の XRD パターンは A 型結晶体を示した。

<実施例 49> $1a \cdot 3HCl \cdot 4H_2O$ A 型結晶体の調製 (1)

- 実施例 32 の方法で得られた粗結晶 (12.73 g) にメタノール (310 mL) を
- 10 加え、攪拌下油浴温度 70℃ に加温した。固体が完全に溶解した後、同温度下、攪拌しながら酢酸エチル (120 mL) をゆっくり滴下した。その後溶液を攪拌しながら、室温までゆっくり冷却した。析出物を濾取し、減圧下 50℃、4 時間乾燥した。得られた結晶を乳鉢で粉碎し、75%湿度条件下、室温で 3 日間調湿し、標題化合物 (10.00 g) を無色結晶として得た。
- 15 本結晶の XRD パターンを測定し、本結晶形を A 型結晶体とする。
- 元素分析：(計算値) $[C_{27}H_{39}Cl_4FN_6O_5 (1a \cdot 3HCl \cdot 4H_2O)]$ として C, 47.10; H, 5.71; N, 12.21; Cl, 20.60; (分析値) C, 47.29; H, 4.67; N, 12.31; Cl, 20.45.
- 水分分析 (カールフィッシャー法)：(計算値) 10.46%; (分析値) 1
- 20 0.20% (水分気化-電量滴定法); 10.15% (容量滴定法)。

<実施例 50> $1a \cdot 3HCl \cdot 4H_2O$ A 型結晶体の調製 (2)

- 実施例 32 の方法で得られた粗結晶 (0.400 g) にメタノール (17 mL) を
- 25 加え、攪拌下油浴温度 70℃ に加温した。固体が完全に溶解した後、溶液を攪拌しながら、室温までゆっくり冷却した。析出物を濾取し、減圧下 80℃、7 時間乾燥し、標題化合物 (0.242 g) を無色結晶として得た。本結晶の XRD パターンは A 型結晶体を示した。

<実施例 5 1> $1a \cdot 3HCl \cdot 4H_2O$ A型結晶体の調製 (3)

実施例 3 2 の方法で得られた粗結晶 (0.400 g) に水 (8.0 mL) を加え、室温で攪拌した。固体が完全に溶解した後、攪拌しながらアセトン (50 mL) を室温で加えた。析出物を濾取し、減圧下 80℃、7 時間乾燥し、標題化合物 (0.143 g) を無色結晶として得た。本結晶の XRD パターンは A 型結晶体を示した。

<実施例 5 2> $1a \cdot 3HCl \cdot 4H_2O$ A型結晶体の調製 (4)

実施例 3 2 の方法で得られた粗結晶 (0.400 g) にアセトニトリル (6 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。懸濁液をろ過し、得られた結晶を減圧下 80℃、7 時間乾燥し標題化合物 (0.300 g) を無色結晶として得た。本結晶の XRD パターンは A 型結晶体を示した。

<実施例 5 3> $1a \cdot 3HCl \cdot 4H_2O$ A型結晶体の調製 (5)

実施例 3 2 の方法で得られた粗結晶 (0.400 g) に水 (2.0 mL) を加え、攪拌下油浴温度 70℃ に加温した。固体が完全に溶解した後、この溶液をアセトン (30 mL) に滴下した。析出物を濾取し、減圧下 80℃、7 時間乾燥し、標題化合物 (0.313 g) を無色結晶として得た。本結晶の XRD パターンは A 型結晶体を示した。

<実施例 5 4> $1a \cdot H_2SO_4$

1a (1.09g, 2.15mmol) に酢酸エチル (80mL) を加えて溶かし、濃硫酸 (0.68 mL, 12.5mmol) に酢酸エチルを加えて全量を 25mL とした溶液を (4.31mL, 2.15mmol) 加え、室温下 15 時間攪拌した。析出結晶をろ取し、酢酸エチルで結晶を洗浄し、60℃で 4 時間減圧乾燥し、淡黄色の粗結晶 (1.27g, 97.8%) を得た。
 1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.45 (s, 6H), 2.79 (s, 3H), 2.90-3.50 (m, 8H), 5.86 (dd, 1H), 6.34 (dd, 1H), 6.59 (dd, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.80-7.86 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.18 (dd, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 10.01 (br s, 1H).

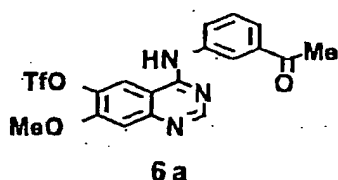
<実施例 5 5> $1a \cdot 1.5H_2SO_4 \cdot H_2O$

- 1a (1.08 g, 2.14 mmol) に酢酸エチル (80mL) を加えて溶解し、濃硫酸 (0.68 mL, 12.5mmol) に酢酸エチルを加えて全量を 25 mL とした溶液を (6.42 mL, 3.21mmol) 加え、室温下 18 時間攪拌した。析出結晶をろ取り、酢酸エチルで結晶を洗浄し、70℃、3 時間減圧下乾燥し、黄色の粗結晶 (1.34g, 95.9%) を得た。この粗結晶 (889 mg, 1.36 mmol) にメタノール (44.4 mL) を加え、加熱還流して溶解し、室温で 3 時間攪拌後、室温まで放冷した。析出結晶をろ取り、得られた結晶をメタノールで洗浄、70℃で 2 時間減圧下乾燥し、黄色結晶 (604 mg, 68.0%) を得た。
- 10 1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.42 (s, 6H), 2.46-2.64 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.95-3.11 (m, 2H), 3.16-3.34 (m, 2H), 3.40-3.54 (m, 2H), 5.89 (dd, 1H), 6.36 (dd, 1H), 6.61 (dd, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.73-7.79 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.10 (dd, 1H), 8.80 (s, 2H), 10.04 (s, 1H), 10.75 (br s, 1H). 元素分析: (計算値) ($1a \cdot 1.5H_2SO_4 \cdot H_2O$ として) C, 48.25; H, 4.95; N, 12.50; S, 7.16; (分析値) C, 48.47; H, 4.95; N, 12.56; S, 7.11.

<合成例 1 3> トリフルオロメタンスルホン酸 4-(3-アセチルフェニルアミノ)-7-メトキシ-6-キナゾリニル エステル (6a) の合成

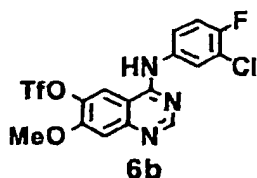
- 1) 酢酸 4-クロロ-7-メトキシ-6-キナゾリニル エステル [米国特許第 5,770,599 号および同 5,770,603 号記載] (3.74g, 14.8 mmol) および 3-アミノアセトフェノン (2.0 g, 14.8 mmol) のイソプロパノール溶液 (200 mL) を 5 時間加熱還流させた。放冷後、沈殿物を濾取し、酢酸 4-(3-アセチルフェニルアミノ)-7-メトキシ-6-キナゾリニル エステル塩酸塩を得た (4.78 g, 1 塩酸塩として収率 83%)。この化合物 (3.0g, 7.74 mmol) のメタノール溶液 (100 mL) に 28%アンモニア水 (2 mL) を加え、室温で 4 時間攪拌後、還流させた。生じた沈殿物を濾取、減圧下乾燥し、1-[3-(6-ヒドロキシ-7-メトキシ-4-キナゾリニルアミノ)フェニル]エタノン (2.07 g, 87%) を得た。

- 2) 1-[3-(6-ヒドロキシ-7-メトキシ-4-キナゾリニルアミノ)フェニル]エタノ
ン (870mg, 2.8mmol)、ピリジン (0.34 mL, 4.2 mmol) のアセトニトリル溶
液 (20 mL) を氷浴上攪拌し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.57
mL, 3.4 mmol) を滴下した。反応溶液を徐々に室温に昇温し、室温で 2 時間
5 攪拌後、濃縮した。残渣に重曹水を加え、室温で 30 分間攪拌した。生成物
を濾別し減圧下乾燥し、標題化合物 6a (1.20 g, 98%)を得た。



- ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.65 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 7.40 (s, 1H),
10 7.53 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.76 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72-7.83 (m, 1H),
7.91 (br s, 1H), 8.16 (br d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.24 (t, J = 1.8 Hz, 1H),
8.75 (s, 1H).

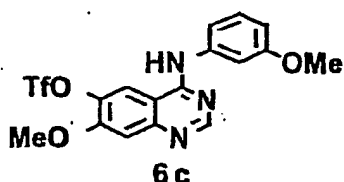
- <合成例 14> トリフルオロメタンスルホン酸 4-(3-クロロ-4-フル
15 オロフェニルアミノ)-7-メトキシ-6-キナゾリニル エステル (6b) の合成
4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-
オール を用い合成例 13-2) と同様な方法で目的とする 6-トリフレート体 6b
を得た。



- 6b: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 4.07 (s, 3H), 7.45 (t, J = 9.1 Hz, 1
20 H), 7.51 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 8.09 (dd, J = 2.5, 6.8 Hz, 1H), 8.64 (s,
1H), 8.68 (s, 1H), 9.94 (s, 1H).

<合成例 15> トリフルオロメタンスルホン酸 4-(3-メトキシフェニルアミノ)-7-メトキシ-6-キナゾリニル エステル (6c) の合成

4-(3-メトキシフェニルアミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-オールを用い合成例 13-2) と同様な方法で目的とする 6-トリフレート体 6c (定量的) を得た。

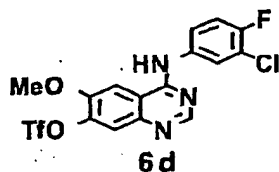


6c: ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3.79 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.75 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.84 (br s, 1H).

<合成例 16> トリフルオロメタンスルホン酸 4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-6-メトキシ-7-キナゾリニル エステル (6d) の合成

1) 7-ベンジルオキシ-4-クロロ-6-メトキシキナゾリン塩酸塩 [Hennequin ら、*J. Med. Chem.* 1999, 42 (26), 5369-5389 に記載] および 3-クロロ-4-フルオロアニリンを用い、上記 Hennequin ら記載の方法もしくは合成例 13の方法で 7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミン塩酸塩に変換した (収率 83%)。この化合物 (412 mg) にトリフルオロ酢酸 (7 mL) を加え、90 分間加熱還流させ、放冷後反応液を氷水に注いだ。析出物を濾取し、濾上物をメタノールに溶解させ希アンモニア水をアルカリ性を呈するまで加えた。沈殿物を濾取し、水、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥すると 4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-6-メトキシキナゾリン-7-オール (定量的) を得た。この化合物を合成例 13-2) と同様な方法で反応を行った。反応終了後、反応液を 1N 塩酸水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、重曹水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下溶媒を溜去した。残渣を

シリカゲルカラムクロマト（ヘキサン - 酢酸エチル）で精製し、目的とする
7-トリフレート体 6d（66%）を得た。



6d: ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 4.09 (s, 3H), 7.49 (t, $J = 9.1$ Hz, 5
1H), 7.78 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.10 (dd, $J = 2.5, 6.8$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.92 (s, 1H).

<合成例 17> トリフルオロメタンスルホン酸 4-(3-クロロ-4-フルオ
ロフェニルアミノ)-7-エトキシ-6-キナゾリニル エステル (6e) の合成

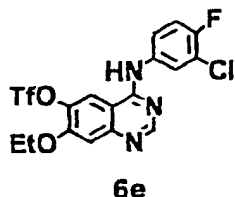
- 10 1) メタンスルホン酸 (723 mL) に 6,7-ジエトキシ-3H-キナゾリン-4-オン (120.9 g, 516 mmol) を加え、徐々に加熱しながら、内温 59~71℃で L-メチオニン (88.53 g, 593 mmol) を 10 分かけて加えた。80℃~104℃で 11 時間攪拌後、放冷した。水 (3 L) 続いて 48% 水酸化ナトリウム水溶液 (930 g) を加え、析出物を濾取し、水 (200 mL x2) で洗浄し、7-エトキシ
15 -6-ヒドロキシ-3H-キナゾリン-4-オン (97.45 g, 473 mmol, 92%) を得た。
- 2) 無水酢酸 (825 mL) に 7-エトキシ-6-ヒドロキシ-3H-キナゾリン-4-オン (106.4g, 516 mmol) を加え、内温 88℃で攪拌した。ピリジン (107 mL) を 10 分かけて滴下し、その後内温 98℃~103℃で 1.5 時間攪拌した。
20 放冷後氷水 (3 L) を加え生成物を濾取し、水 (50 mL x 4) で洗浄した。結晶にメタノール (400 mL) および 1N 水酸化ナトリウム (100 mL) を加え 5 分間攪拌した。生成した結晶を濾取し、これと最初の濾液より得た結晶を合わせて、目的とする酢酸 7-エトキシ-4-オキノ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル エステル (49.3 g, 39%) を得た。
- 25 3) 上記エステル体 (60.14 g, 242 mmol) に塩化チオニル (810 mL) および

DMF (16.8 mL) を内温 16℃～21℃で滴下し、内温 63℃～65℃で 2 時間攪拌した。放冷後、反応液を濃縮し、トルエン (500 mL) を加え濃縮した。この操作を 2 回繰り返した後、クロロホルム (300 mL) に溶解し、飽和重曹水 (250 mL x 1, 300 mL x 1) で洗浄し、乾燥した。減圧下、溶媒を溜去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し、酢酸 4-クロロ-7-エトキシ-6-キナゾリニル エステル (29.2 g, 45%) を得た。

4) 酢酸 4-クロロ-7-エトキシ-6-キナゾリニル エステル (10 g, 40.3 mmol) にイソプロパノール (250 mL) および 3-クロロ-4-フルオロアニリン (5.86 g, 40.3 mmol) を加え、油浴温度 90℃で 2 時間攪拌した。放冷後、生成物を濾取し、乾燥後、メタノール (120 mL) に加えた。28%アンモニア水 (12 mL) を加え、室温で攪拌後、水 (200 mL) を加えた。析出した生成物を濾取し、水で洗浄 (100 mL)、減圧下乾燥し、4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニルアミノ)-7-エトキシキナゾリン-6-オール (10.65 g, 79%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.44 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 4.34 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.41 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.22 (dd, J = 2.5, 6.9 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.60 (br s, 1H).

5) 4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニルアミノ)-7-エトキシキナゾリン-6-オール (10.5 g, 31.5 mmol) のアセトニトリル溶液 (350 mL) を氷浴上攪拌し、ピリジン (4.13 mL, 51.1 mmol) および無水トリフルオロメタンスルホン酸 (7.95 mL, 47.3 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。約半量になるまで減圧下濃縮し、水 (700 mL) およびメタノール (200 mL) を加えた。生成した固体を濾取し、減圧下乾燥し、標題化合物 6e (9.8 g, 67%) を白色固体として得た。

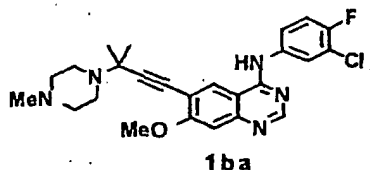


6e: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.42 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 4.35 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.48 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.98 (s, 1H).

5

<実施例 5 6>

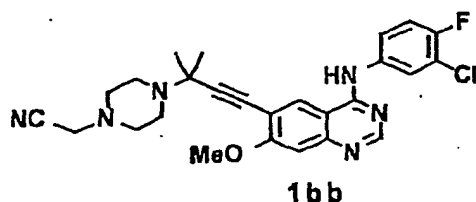
6-トリフレート体 6b (5.63 g, 12.46 mmol) および化合物 4a (2.49 g, 14.95 mmol) の DMF 溶液 (20 mL) に 10 分間窒素をバブリングした後、トリエチルアミン (4.30 mL, 31.15 mmol)、テトラキス (トリフェニルフォスフィン) パラジウム (283 mg) およびヨウ化銅 (I) (95 mg) を加え、50℃で 1 時間攪拌した。減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (クロロホルム-メタノール) で精製後、アセトニトリル-水から再結晶を行い、目的とするカップリング体 1ba (2.71 g, 46%) を白色結晶として得た。



1ba: ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.52 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.57 (br s, 4H), 2.85 (br s, 4H), 3.98 (s, 3H), 7.16 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.97 (dd, $J = 2.6, 6.6$ Hz, 1H), 8.06 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.65 (s, 1H).

<実施例 5 7>

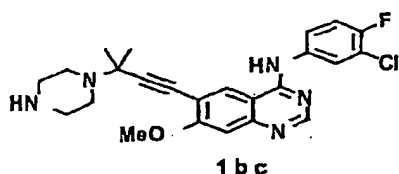
6-トリフレート体 6b および化合物 4c を用い実施例 5 6 と同様な方法により、化合物 1bb (収率 66%) を白～微桃色結晶性粉末として得た。



1bb: ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.52 (s, 6H), 1.87 (s, 3H), 2.60–2.80 (m, 8H), 3.54 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 7.17 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.94 (dd, $J = 2.6, 6.5$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.67 (s, 1H).

<実施例 58>

6-トリフレート体 6b および 4-(1,1-ジメチル-2-プロピニル)ピペラジン (合成例 9 参照) を用い実施例 56 と同様な方法で反応を行った。反応液を減圧下濃縮後、クロロホルム-重曹水に分配し、有機層を減圧下濃縮した。粗精製物をアセトニトリルに懸濁させ攪拌した後、濾取して得られる固体をシリカゲルカラムクロマトにより精製し、目的とする化合物 1bc (収率 73%) を得た。



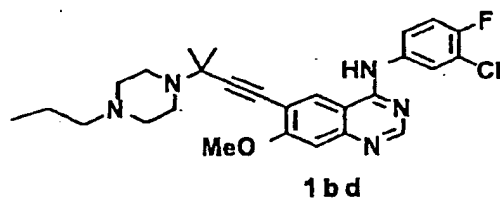
1bc: ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.45 (s, 6H), 2.83 (br s, 4H), 3.11 (br s, 4H), 3.97 (s, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.42 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.81 (m, 1), 8.16 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.83 (s, 1H).

4-(1,1-ジメチル-2-プロピニル)ピペラジン (出発物質としてピペラジンを過剰 (2.5 当量) に用い、合成例 1 と同様な方法で合成、収率 42%) : ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.39 (s, 6H), 2.30 (s, 1H), 2.61 (br s, 4H), 2.93 (m, 4H).

<実施例 59>

化合物 1bc (200 mg, 0.44 mmol)、臭化プロピル (40 μ L, 0.44 mmol)、炭酸カリウム (183 mg, 1.32 mmol) の DMF 溶液 (5 mL) を 60~70°C に加熱撹拌した。

- 5 臭化プロピルを逐次添加 (16 μ L x 2) し、計 3 時間加熱撹拌後、酢酸エチルおよび塩化アンモニウム水溶液を加えた。有機層を乾燥、減圧下溶媒を溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (クロロホルム - メタノール) で精製した。生成物を含むフラクションを濃縮し、アセトニトリル - 水に懸濁させ撹拌後、濾取することにより目的とする化合物 1bd (173 mg, 79%) を得た。



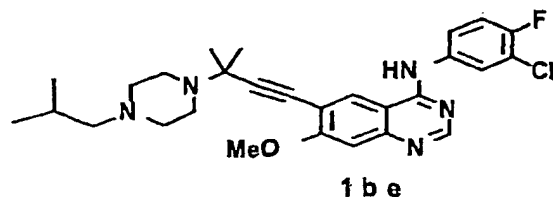
10

1bd: ^1H NMR (300MHz, DMSO - d_6) δ ppm: 0.85 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.42 (s, 6H), 2.21 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.41 (br s, 4H), 2.69 (br s, 4H), 3.97 (s, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.44 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.18 (dd, J = 2.4, 6.9 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.86 (br s, 1H).

15

<実施例 60>

化合物 1bc、ヨウ化イソブチルを用い実施例 59 と同様な方法で目的とする化合物 1be に変換した (収率 48%)。

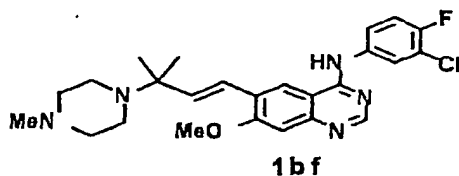


20 1be: ^1H NMR (300MHz, DMSO - d_6) δ ppm: 0.85 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.43 (s,

6H), 1.76 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 2.39 (br s, 4H), 2.70 (br s, 4H), 2.70 (br s, 4H), 4.02 (s, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.44 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.57 (s, 2H), 9.86 (s, 1H).

5 <実施例 6 1>

化合物 4a (0.44 g, 2.65 mmol) のジクロロメタン溶液 (5 mL) を氷冷下攪拌し、これに 4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (pin-BH) の 1M THF 溶液 (2.7 mL, 2.7 mmol) および $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ (25 mg) を加えた。室温で 7 時間攪拌後、pin-BH の 1M THF 溶液 (2.7 mL, 2.7 mmol) を加え、さらに一晩攪拌後、pin-BH の 1M THF 溶液 (2.7 mL, 2.7 mmol) を加えた。9 時間攪拌後、 -10°C に冷却し、重曹水を加えた。混合物をジエチルエーテル (40 mL x 1, 10 mL x 1) で抽出し、乾燥、濃縮し。得られた油状物質 (1.08 g) に化合物 6d (452 mg, 1.0 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ [dppf = 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene] (27 mg, 0.03 mmol)、2M 炭酸ナトリウム水溶液 (4.5 mL)、DMF (6 mL) を加えた。この混合液に対し脱気、窒素置換の操作を数回繰り返した後、 80°C で 1 時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、水 (30 mL) を加え、生成物を酢酸エチル (30 mL x 3) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (20 mL) で洗浄後、乾燥、濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、不溶物を濾別した。濾液を濃縮すると目的とする 1bf (115 mg, 25%) が油状物質として得られた。これをジエチルエーテル (4 mL) に溶解し、氷冷下 4N 塩酸/酢酸エチル (61 μL) を加え室温下しばらく攪拌した。沈殿物を濾取し、1bf・塩酸塩 (68 mg, 1 塩酸塩として収率 55%) を淡黄色粉末物質として得た。

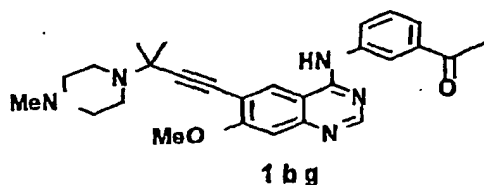


1bf·HCl: ^1H NMR (300MHz, $\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O}$) δ ppm: 1.50 (s, 6H), 2.70 (s, 3H), 2.80-3.60 (m, 8H), 3.97 (s, 3H), 6.67 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 8.02 (dd, $J = 2.4, 6.6$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.70 (br s, 1H).

5

<実施例 6 2>

化合物 6a、化合物 4a を用い実施例 5 6 と同様な方法で反応を行い目的物である化合物 1bg (収率 59%) を得た。

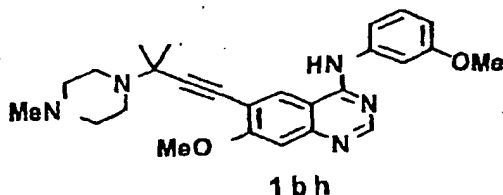


1bg: ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.53 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.55 (br s, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.84 (br s, 4H), 3.99 (s, 3H), 7.20 (s, 1H), 7.52 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.74 (br d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.78 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.16 (dd, $J = 2.1, 8.1$ Hz, 1H), 8.69 (s, 1H).

10

<実施例 6 3>

15 化合物 6c および化合物 4a を用い実施例 5 6 と同様な方法で反応を行い目的物である化合物 1bh (収率 68%) を得た。



1bh: ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.43 (s, 6H), 2.16 (s, 3H), 2.37 (br s, 4H), 2.69 (br s, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.70 (dd, $J = 2.2, 8.2$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.28 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.42-7.55 (m, 2

20

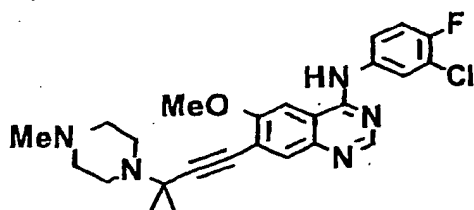
H), 8.54 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.72 (br s, 1H).

<実施例 6 4、6 5>

化合物 6d と化合物 4a および 4c を用い、実施例 5 6 と同様な方法で、それぞれ

5 1bi, 1bj に変換した。

<実施例 6 4>



1bi

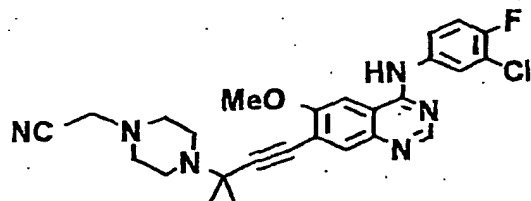
1bi: 収率 78%; ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.43 (s, 6H), 2.18 (s, 3

H), 2.40 (br s, 4H), 2.68 (br s, 4H), 4.00 (s, 3H), 7.47 (t, $J = 9.2$ Hz,

1H), 7.75 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.13 (dd, $J = 2.7, 6.6$ Hz,

10 z, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.77 (s, 1H).

<実施例 6 5>



1bj

1bj: 収率 78%; ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.44 (s, 6H), 2.56 (br s,

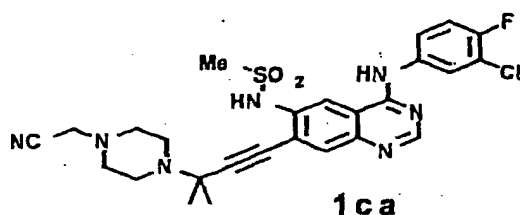
4H), 2.73 (br s, 4H), 3.73 (s, 2H), 4.00 (s, 3H); 7.47 (t, $J = 9.2$ Hz,

15 1H), 7.76 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.13 (dd, $J = 2.4, 6.9$ Hz,

1H), 8.54 (s, 1H), 9.77 (s, 1H).

<実施例 6 6>

実施例 3 の方法で得られたアミノ体 2c (700 mg, 1.46 mmol) のピリジン (7 mL) 溶液を、0℃～5℃に冷却後、メタンスルホニルクロリド (125 μ L, 1.61 mmol) をゆっくり滴下した。反応器を氷浴につけたまま自然昇温させ、反応液を重曹水にあけた。析出した固体を濾取し、冷水で洗浄した。得られた粗精製物をシリカゲルカラムクロマト (クロロホルム-メタノール) に付し、得られた化合物をアセトニトリルにて懸洗した。生成物を濾取、減圧下乾燥し、目的とする化合物 1ca (552 mg, 68%) を得た。

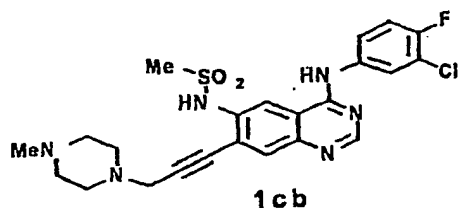


1ca: 収率 68%; ^1H NMR (270MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.48 (s, 6H), 2.55 (br s, 4H), 2.74 (br s, 4H), 3.12 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 7.47 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.13 (dd, $J = 2.7, 7.0$ Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.09 (s, 1H).

<実施例 67～77>

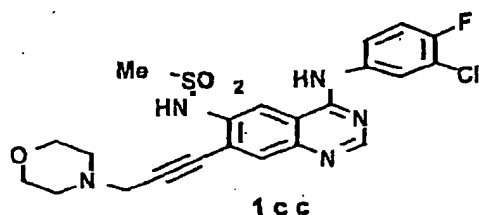
実施例 66 と同様な方法で対応するアミノ体 2 より合成した。

15 <実施例 67>



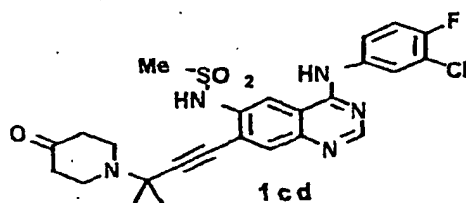
1cb: 収率 24%; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2.20 (s, 3H), 2.40 (br s, 4H), 2.60 (br s, 4H), 3.11 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 7.47 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.12 (dd, $J = 2.4, 6.8$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 10.07 (s, 1H).

<実施例 6 8 >



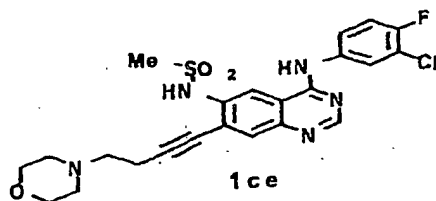
1cc: 収率 45%; ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 2.59 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 3.63 (m, 6H), 7.47 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.13 (dd, $J = 2.4, 6.8$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.10 (s, 1H).

<実施例 6 9 >



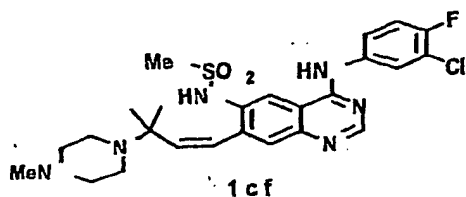
1cd: 収率 32%; ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.55 (s, 6H), 2.40 (m, 4H), 3.00 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 7.47 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.12 (br d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.10 (s, 1H).

<実施例 7 0 >



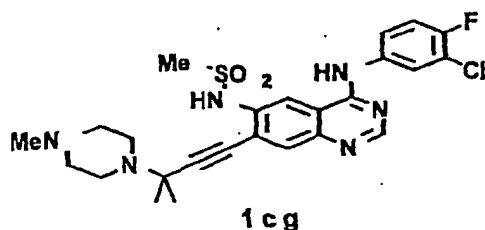
1ce: 収率 49%; ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 2.25-2.80 (m, 8H), 3.11 (s, 3H), 3.58 (br s, 4H), 7.44 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.79 (m, 2H), 8.11 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 10.06 (s, 1H).

<実施例 7 1 >



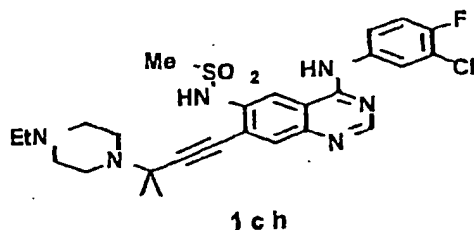
1cf: 収率 54%; ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.02 (s, 6H), 2.05 (s, 3H), 2.18 (br s, 4H), 2.51 (br s, 4H), 3.06 (s, 3H), 5.89 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.14 (br d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.99 (s, 1H).

<実施例 7 2>



1cg: 収率 62%; ^1H NMR (270MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.46 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.43 (br s, 4H), 2.71 (br s, 4H), 3.10 (s, 3H), 7.46 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.13 (dd, $J = 2.4, 6.8$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 10.06 (s, 1H).

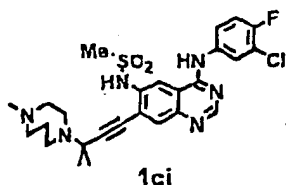
<実施例 7 3>



1ch: 収率 29%; ^1H NMR (270MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.46 (s, 6H), 2.35 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.50 (br s, 4H), 2.72 (br s, 4H), 3.10 (s, 3H), 7.46 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.13 (dd, $J = 2.4, 6.8$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 10.06 (s, 1H).

H), 3.09 (s, 3H), 7.46 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.81 (br s, 2H), 8.12 (dd, $J = 2.4, 6.5$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 10.04 (s, 1H).

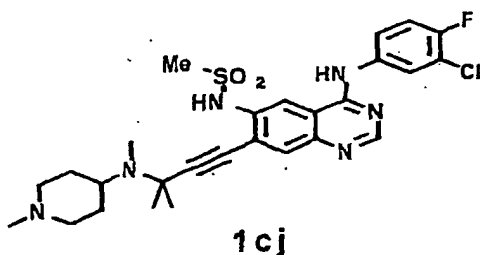
<実施例 7 4>



5

1ci: 収率 56%; ^1H NMR (270MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.45 (s, 6H), 1.82 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.70 (m, 4H), 2.91 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 7.45 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.77 (br s, 2H), 8.11 (br d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.98 (s, 1H).

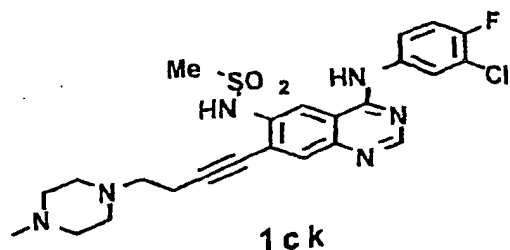
10 <実施例 7 5>



1cj: 収率 46%; ^1H NMR (270MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.49 (s, 6H), 1.71 (m, 4H), 2.03 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.85 (br d $J = 11.3$ Hz, 2H), 3.00 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 7.46 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.12 (br d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.58 (s, 1H),

15 10.02 (s, 1H).

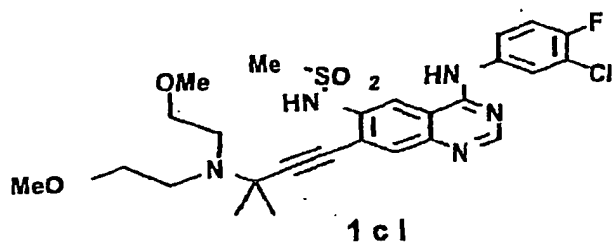
<実施例 7 6>



1c1: 収率 24%; ^1H NMR (270MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2.17 (s, 3H), 2.36 (br s, 4H), 2.50 (br s, 4H), 2.69 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 7.46 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.80 (br s, 2H), 8.13 (dd, $J = 2.4, 6.8$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 10.06 (s, 1H).

5

<実施例 7 7>



1c1: 収率 31%; ^1H NMR (270MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.47 (s, 6H), 2.87 (t, $J = 6.6$ Hz, 4H), 3.11 (s, 3H), 3.26 (s, 6H), 3.25-3.51 (m, 4H), 7.47 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.13 (dd, $J = 2.7, 7.0$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.40-9.60 (br s, 1H), 10.09 (s, 1H).

10

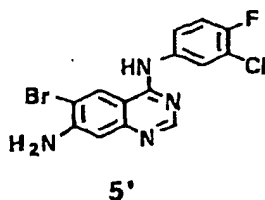
<実施例 7 8>

1) 5-プロモ-4-ニトロアントラニル酸 (特開 2000-169451 に記載) (5.65 g, 21.7 mmol) に酢酸ホルムアミジン (4.51 g, 43.3 mmol) およびメトキシエタノール (60 mL) を加え、4 時間還流させた。反応液が約 200 mL になるまで水を加え、析出物を濾過し、水で洗浄した。減圧下乾燥し、6-プロモ-7-ニトロ-3H-キナゾリン-4-オン (5.21g, 64%) を得た。6-プロモ-7-ニトロ-3H-キナゾリン-4-オン (1.34 g, 5.0 mmol) のトルエン溶液 (20 mL) にオキシ塩化リン (0.70 mL, 7.5 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (1.29 mL, 7.5 mmol) を加え、80℃、5 時間攪拌した。室温で 3-クロロ-4-フルオロアニリン (1.09 g, 7.5 mmol) のイソプロパノール溶液 (5 mL) を加え、一晩攪拌した。反応液をヘキサン (30 mL) に注ぎ、30 分間室

15

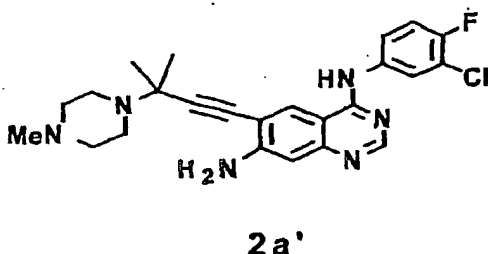
20

温で攪拌後、生成物を濾取、乾燥した。この化合物に還元鉄 (1.10 g, 20.0 mmol)、1N塩酸 (10 mL)、およびエタノール (30 mL) を加え、1 時間還流させた。50°C で 1N水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え 30 分間攪拌後、飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、残渣をアセトニトリル (10 mL) で懸洗し、6-プロモ-N⁴-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4,7-キナゾリンジアミン (5') (987 mg, 54%) を得た。



5' : ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 6.24 (br s, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.42 (br t, 1H), 7.79 (br s, 1H), 8.17 (br s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.64 (s, 1H).

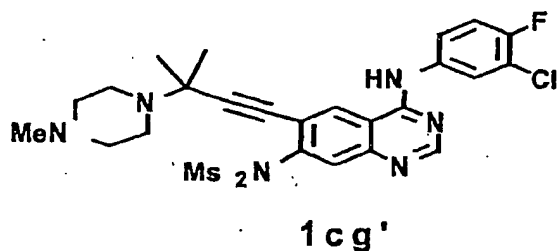
2) この化合物 5' および化合物 4a を用い、実施例 3 と同様な方法で反応を行い、N⁴-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-[3-メチル-3-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1-ブチニル]-4,7-キナゾリンジアミン (2a') (収率 68%) を得た。



2a' : ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.47 (s, 6H), 2.67 (s, 3H), 5.99 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.38 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.15 (dd, J = 2.6, 6.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.65 (br s, 1H).

3) 2a' (200 mg, 0.44 mmol) のピリジン溶液 (4 mL) にメタンスルホン酸

ロリド (80 μ L, 1.0 mmol) を加え、室温で4時半攪拌し、メタンスルホニルクロリド (80 μ L, 1.0 mmol) を加えた。一晚攪拌後、さらにメタンスルホニルクロリド (80 μ L, 1.0 mmol) を加え6時間後濃縮した。水を入れ、酢酸エチル (30 mL x 2) で抽出し、乾燥、濃縮した。得られた固体をアセトニトリルで懸洗、
 5 濾取し化合物 1cg' (145 mg, 55%) を得た。

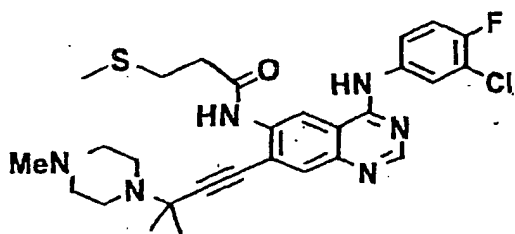


1cg' : TOF Mass: m/z = 609 [M+1];

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.41 (s, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.33 (br s, 4H), 2.66 (br s, 4H), 3.61 (s, 6H), 7.46 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.78 (m, 1
 10 H), 8.02 (s, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 10.20 (br s, 1H).

<実施例 79>

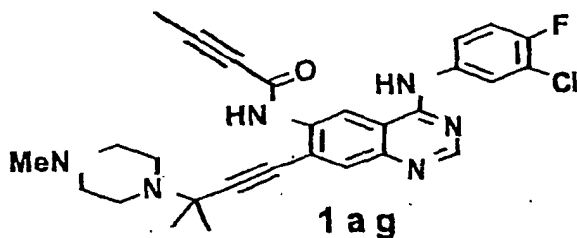
合成例 2 の方法で得られたアミノ体 2a (453 mg, 1.00 mmol)、3-メチルチオ
 15 プロピオン酸クロライド (152 mg, 1.20 mmol)、トリエチルアミン (167 μ L, 1.20 mmol) の DMF (4.5 mL) 溶液を室温で 19 時間、さらに 40°C で 6 時間攪拌した。
 反応液を重曹水 (100 mL) にあけ、酢酸エチル (100 mL x 2) で抽出した。得られた有機層を飽和食塩水 (100 mL x 2) で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (塩化メチレン-メタ
 20 ノール) に付し、さらに酢酸エチルから再結晶することで目的とするカップリング化合物 1af (120 mg, 22%) を得た。



1af: ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.46 (s, 6H), 2.12 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.38 (br s, 4H), 2.67 (br s, 4H), 2.74-2.83 (m, 4H), 7.46 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.80-7.85 (m, 2H), 8.17 (dd, $J = 6.9, 2.4$ Hz, 1H), 8.62 (br s, 2H), 9.66 (s, 1H), 10.03 (s, 1H).

<実施例 80>

合成例 2 の方法で得られたアミノ体 2a (452 mg, 1.00 mmol)、テトロン酸 (126 mg, 1.50 mmol)、重曹 (423 mg, 5.00 mmol)、HATU (701 mg, 1.84 mmol) の DMF (1.0 mL) 溶液を室温で 20 時間攪拌した。反応液を重曹水 (100 mL) にあげ、酢酸エチル (50 mL x 2) で抽出した。得られた有機層を飽和食塩水 (50 mL x 2) で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (塩化メチレン-メタノール) に付し、さらに酢酸エチルでケ
ン洗することで目的とするカップリング化合物 1ag (71 mg, 14%) を得た。

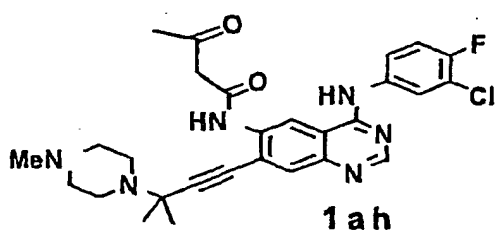


1ag: ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.45 (s, 6H), 2.06 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.37 (br s, 4H), 2.67 (br s, 4H), 7.46 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.81-7.85 (m, 2H), 8.19 (dd, $J = 6.3, 1.8$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 10.26 (s, 1H).

5

<実施例 8 1>

合成例 2 の方法で得られたアミノ体 2a (452 mg, 1.00 mmol)、ケテンダイマー (220 mg, 2.61 mmol) のトルエン (15 mL) 溶液を室温で 1.5 時間還流させた。反応液を濃縮後シリカゲルカラムクロマト (塩化メチレン-メタノール) に付し
10 目的とするカップリング化合物 1ah (110 mg, 20%) を得た。

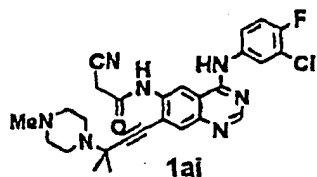


1ah: ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.46 (s, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.44 (br s, 4H), 2.67 (br s, 4H), 3.17 (s, 2H), 7.45 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.78-7.83 (m, 2H), 8.14 (dd, $J = 6.9, 2.4$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 10.01 (s, 1H).
15

<実施例 8 2>

合成例 2 の方法で得られたアミノ体 2a (452 mg, 1.00 mmol)、シアノ酢酸 (425 mg, 5.00 mmol)、トリエチルアミン (209 μL , 1.50 mmol)、EDC (288 mg, 1.5 mmol) の DMF (5.0 mL) 溶液を室温で 14 時間攪拌した。反応液を重曹水 (100 mL) にあけ、酢酸エチル (50 mL x 2) で抽出した。得られた有機層を飽和食塩水 (50 mL x 2) で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (塩化メチレン-メタノール) に付し、さらにメタノールから再結晶し、目的とするカップリング化合物 1ai (189 mg,
20

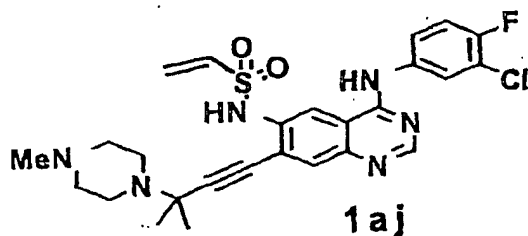
37%) を得た。



1ai: ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.46 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.64
 5 (br s, 4H), 2.74 (br s, 4H), 4.14 (s, 2H), 7.46 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.
 80-7.86 (m, 2H), 8.19 (dd, $J = 6.6, 2.1$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.64 (s,
 1H), 10.10 (s, 1H), 10.31 (s, 1H).

<実施例 83>

10 合成例 2 の方法で得られたアミノ体 2a (905 mg, 2.00 mmol)、2-クロロエタ
 ンスルホニルクロライド (840 μL , 8.00 mmol) のピリジン (5.0 mL) 溶液を室
 温で 1 時間攪拌した。反応液を飽和食塩水 (200 mL) にあけ、酢酸エチル (200
 mL x 2) で抽出した。得られた有機層を飽和食塩水 (300 mL x 3) で洗浄し無水
 硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロ
 15 マト (塩化メチレン-メタノール) に付し、さらに pTLC (塩化メチレン-メタノ
 ール) に付し、目的とするカップリング化合物 1aj (9 mg, 0.8%) を得た。



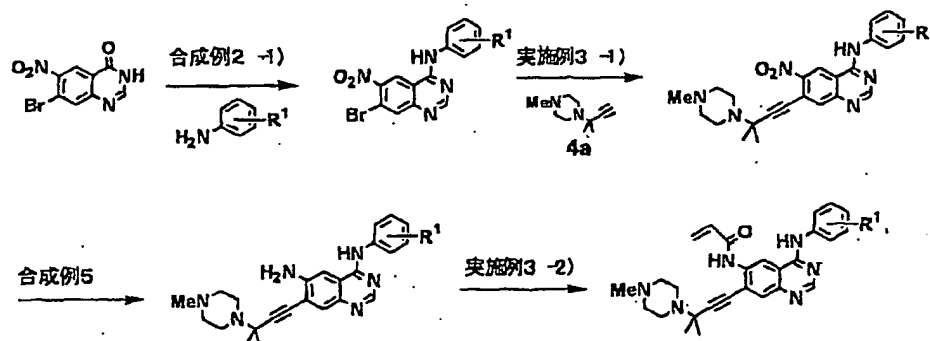
1aj: ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.46 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.55
 20 (br s, 4H), 2.77 (br s, 4H), 5.75 (s, 1H), 5.91 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 6.
 01 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 16.4, 9.9$ Hz), 7.45 (t, $J = 9.1$

Hz, 1H), 7.74-7.83 (m, 2H), 8.13 (dd, $J = 6.8, 2.2$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 10.00 (s, 1H).

<実施例 84 ~ 87>

- 5 7-プロモ-6-ニトロ-3*H*-キナゾリン-4-オンと 7-プロモ-8-ニトロ-3*H*-キナゾリン-4-オンの混合物(約 3:1) および各種アニリンを出発物質として用い、合成例 2-1)の方法、実施例 3-1)の方法(化合物 4a も同時に使用)、合成例 5の方法、および実施例 3-2)の方法に従い、化合物 1ak ~ 1an を合成した (Scheme 6)。

Scheme 6

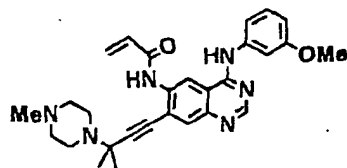


(式中、 R^1 は *m*-OMe, *m*-CN, *p*-NMe₂, *m*-Me 等の置換基を表す。)

10

<実施例 84>

アニリンとして 3-メトキシアニリンを用い、目的とする化合物 1ak に変換した (収率 40%)。

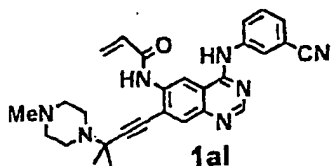


- 15 1ak: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.42 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.35 (br s, 4H), 2.63 (br s, 4H), 3.78 (s, 3H), 5.83 (dd, $J = 10.3, 1.7$ Hz, 1H), 6.32 (dd, $J = 17.0, 1.7$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 17.0, 10.1$ Hz, 1H),

6.72 (dd, $J = 7.8, 2.2$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.48–7.55 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.83 (s, 1H).

5 <実施例 8 5>

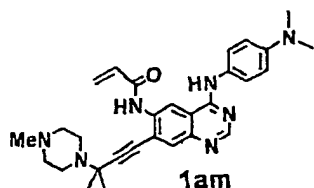
アニリンとして 3-アミノベンズニトリルを用い、目的とする化合物 1al に変換した (収率 11%)。



1al: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.43 (s, 6H), 2.14 (s, 3H), 2.34 (br s, 4H), 2.63 (br s, 4H), 5.84 (dd, $J = 10.3, 1.5$ Hz, 1H), 6.33 (dd, $J = 17.1, 1.5$ Hz, 1H), 6.58 (dd, $J = 17.0, 10.1$ Hz, 1H), 7.57–7.64 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 10.12 (s, 1H).

15 <実施例 8 6>

アニリンとして *N,N*-ジメチルベンゼン-1,4-ジアミノベンゼンを用い、目的とする化合物 1am に変換した (収率 72%)。



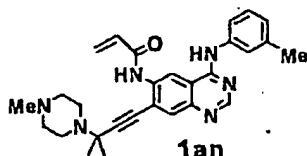
1am: ^1H NMR (270MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.42 (s, 6H), 2.14 (s, 3H), 2.35

(br s, 4H), 2.63 (br s, 4H), 2.90 (s, 6H), 5.82 (br d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.31 (br d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 17.0, 10.0$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.82 (s, 1H).

5

<実施例 87>

アニリンとして、*m*-トリルアミンを用い、目的とする化合物 1an に変換した (収率 63%)。



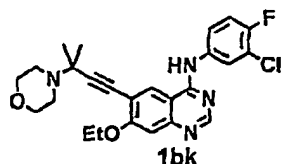
10 1an: ^1H NMR (270MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.42 (s, 6H), 2.14 (s, 3H), 2.34 (br s, 7H), 2.62 (br s, 4H), 5.83 (dd, $J = 10.0, 1.9$ Hz, 1H), 6.31 (dd, $J = 17.3, 1.9$ Hz, 1H), 6.58 (dd, $J = 17.3, 10.0$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.63 (br s, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.84 (s, 1H).

15

<実施例 88>

合成例 17 で調製したトリフレート体 6e (1.00 g, 2.15 mmol)、および化合物 4b (395 mg, 2.58 mmol)、トリエチルアミン (16 mL)、DMF (4 mL) を加え、脱気、窒素置換という操作を繰り返した後、酢酸パラジウム(II) (48.2 mg) およびトリフェニルホスフィン (67.9 mg) を加え、80℃で 5 時間攪拌した。減圧下濃縮し、残渣に 5%重曹水と飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した。乾燥、濃縮後残渣を精製し [シリカゲルカラムクロマトグラフィー、エタノール-水で懸洗、THF-水より再結晶]、目的とするカップリング体 1bk (434 mg, 43%) を

無色結晶として得た。

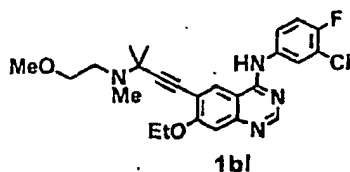


1bk: ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.51 (s, 6H), 1.53 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.80 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 4.18 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.17 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.92 (s, 1H),
 5 7.95 (dd, $J = 2.6, 6.3$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H).

<実施例 89 ~ 111>

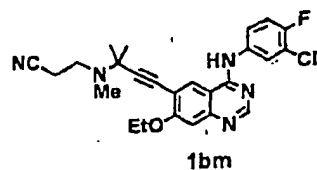
トリプレート体 6e および種々の化合物 4 を用い、実施例 97 と同様な方法で化合物 1bl ~ 1bah を合成した。化合物の構造と収率およびスペクトルデータを
 10 以下に記す。

<実施例 89>



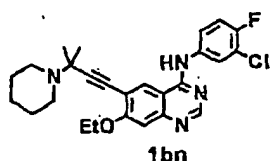
1bl (収率 70%): ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.51 (s, 6H), 1.51 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.82 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.54 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.17 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.16
 15 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.95 (dd, $J = 2.7, 6.5$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H).

<実施例 90>



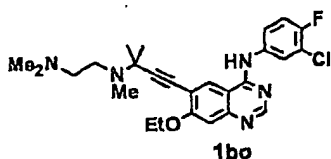
1bm (収率 53%): ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.51 (s, 6H), 1.53 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.59 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.21 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 7.16 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.56 (m, 1H), 8.00 (dd, J = 2.6, 6.3 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.67 (s, 1H).

<実施例 9 1>



1bn (収率 55%): ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.40-1.60 (m, 11H), 1.60-1.75 (m, 4H), 2.74 (m, 4H), 4.19 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.34 (br s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.95 (dd, J = 2.7, 6.5 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H).

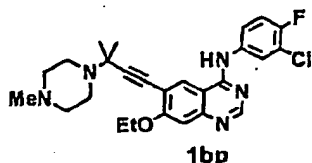
<実施例 9 2>



1bo · nHCl [1bo をメタノール-酢酸エチル (1:2) 中、塩酸/酢酸エチル (3 当量) で塩酸塩化した] (n = 3 として収率 41%): ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.48 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.82 (br s, 6H), 2.89 (s, 6H), 2.92 (br s, 3H), 3.70 (br s), 4.30 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.55 (t, J

=9.0 Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.11 (dd, $J = 2.6, 2.7$ Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.52 (br s, 1H).

<実施例 9 3>

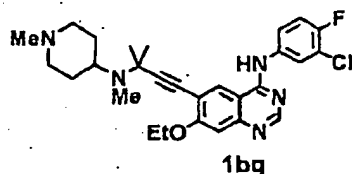


5

1bp (収率 48%): ^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.43–1.47 (m, 3H), 1.43 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.37 (br s, 4H), 2.71 (br s, 4H), 4.21 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.44 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.20 (dd, $J = 2.7, 7.0$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.84 (s, 1H).

10

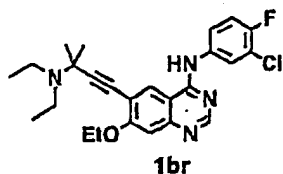
<実施例 9 4>



1bq (収率 23%): ^1H NMR (270 MHz, CDCl $_3$) δ ppm: 1.52 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.55 (s, 6H), 1.79 (m, 4H), 1.97 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.90 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 4.19 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.36 (br s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.94 (dd, $J = 2.7, 6.5$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H).

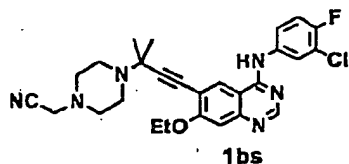
15

<実施例 9 5>



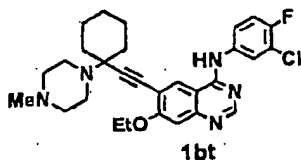
1br (収率 55%): ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.00–1.20 (m, 6H), 1.40–1.60 (m, 9H), 2.80 (q, $J = 7.0$ Hz, 4H), 4.18 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.16 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.94 (dd, $J = 2.7, 6.5$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H).

<実施例 9 6>



1bs (収率 31%): ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.53 (s, 6H), 1.53 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.73 (m, 4H), 2.88 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 4.19 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.13 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.39 (br s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.95 (dd, $J = 2.7, 6.8$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H).

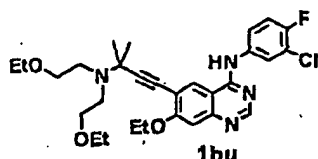
<実施例 9 7>



1bt (収率 14%): ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.26 (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 1.53 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.77 (m, 5H), 2.17 (m, 2H), 2.32 (s, 3H),

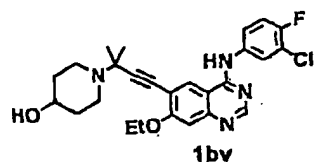
2.57 (br s, 4H), 2.88 (br s, 4H), 4.19 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.15 (s, 1H),
7.17 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 8.01 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.65
(s, 1H).

5 <実施例 9 8>



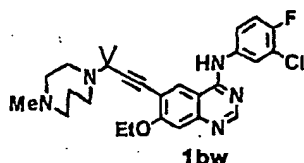
1bu (収率 48%): ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.52 (s, 6H), 1.52 (t, J
= 7.0 Hz, 3H), 2.96 (t, $J = 6.8$ Hz, 4H), 3.37 (s, 6H), 3.51 (t, $J = 6.8$
10 Hz, 4H), 4.18 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.17 (t, $J = 8.9$ Hz,
1H), 7.44 (br s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.96 (dd, $J = 2.7, 6.8$
Hz, 1H), 8.66 (s, 1H).

<実施例 9 9>



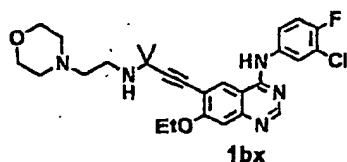
15 1bv (収率 23%): ^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.44 (m, 11H), 1.77 (m,
2H), 2.35 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 3.40-3.50 (m, 1H), 4.21 (q, $J = 7.0$ Hz,
2H), 4.58 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.43 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H),
7.84 (m, 1H), 8.20 (dd, $J = 2.7, 6.8$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.56 (s, 1H),
9.83 (s, 1H).

<実施例 100>



1bw (収率 50%): ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.50 (s, 6H), 1.52 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.88 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.65 (m, 4H), 2.97 (m, 4H), 4.18 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.16 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.96 (dd, J = 2.7, 6.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.65 (s, 1H).

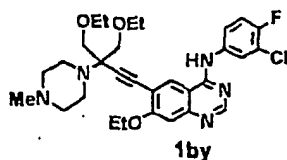
<実施例 101>



10 1bx (収率 59%): ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.51 (s, 6H), 1.53 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.49 (m, 4H), 2.58 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.68 (m, 4H), 4.20 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.48 (br s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 2.7, 6.8 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H).

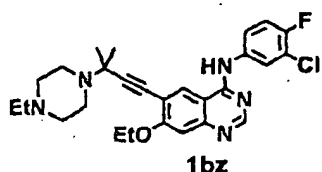
15

<実施例 102>



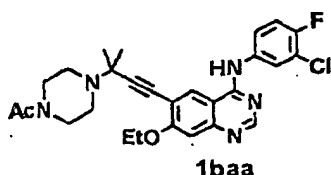
1by (収率 76%): ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.23 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H), 1.50 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.50-2.60 (br s, 4H), 2.89 (br s, 4H), 3.57-3.82 (m, 8H), 4.16 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.15 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.99 (dd, $J = 2.7, 6.8$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.62 (s, 1H).

<実施例 103>



1bz (収率 64%): ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.14 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.52 (s, 6H), 1.53 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.46 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.50-2.60 (br s, 4H), 2.88 (br s, 4H), 4.19 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.16 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.67 (m, 1H), 8.00 (dd, $J = 2.7, 6.5$ Hz, 1H), 8.17 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.64 (s, 1H).

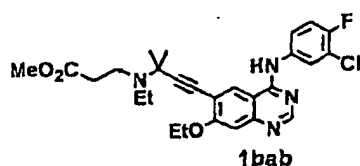
15 <実施例 104>



1baa (収率 76%): ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.49 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.51 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 2.74 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 4.14 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.16 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.96 (dd, $J = 2.4, 6.5$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.66

(s, 1H).

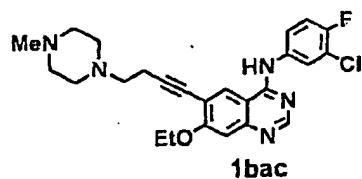
<実施例 105>



5 1bab (収率 47%): ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.14 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.50 (s, 6H), 1.52 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.68 (m, 2H), 2.75 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.19 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.16 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.98 (dd, $J = 2.7, 6.5$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.67 (s, 1H).

10

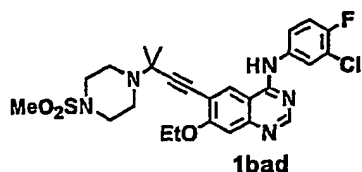
<実施例 106>



15 1bac (収率 8%): ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.53 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.49 (br s, 4H), 2.64 (br s, 4H), 2.73 (m, 4H), 4.21 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.17 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.95 (dd, $J = 2.7, 6.5$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.65 (s, 1H).

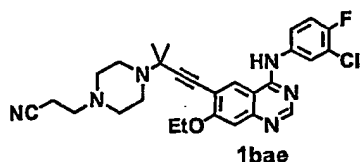
<実施例 107>

20



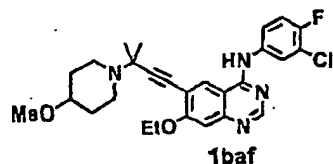
1bad (収率 65%): ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.44 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.47 (s, 6H), 2.83 (br s, 4H), 2.89 (s, 3H), 3.17 (br s, 4H), 4.22 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.44 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.20 (dd, J = 2.7, 6.8 Hz, 1H), 8.57 (s, 2H), 9.83 (s, 1H).

<実施例 108>



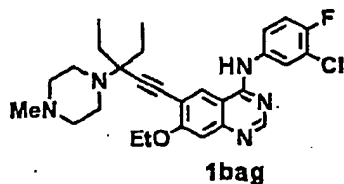
1bae (収率 39%): ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.44 (s, 6H), 1.46 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.50 (br s, 4H), 2.54 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.73 (br s, 4H), 4.21 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.44 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.20 (dd, J = 2.7, 6.8 Hz, 1H), 8.57 (s, 2H), 9.84 (s, 1H).

15 <実施例 109>



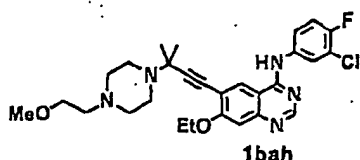
1baf (収率 49%): ^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.45 (m, 11H), 1.89 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 4.22 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.44 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.83 (m, 1H),
 5 8.20 (dd, J = 2.7, 6.8 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.83 (s, 1H).

<実施例 110>



1bag (収率 64%): ^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0.97 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 1.42 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.71 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.35 (br s, 4H), 2.69 (br s, 4H), 4.21 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.44 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.17 (dd, J = 2.7, 6.8 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.87 (s, 1H).

15 <実施例 111>



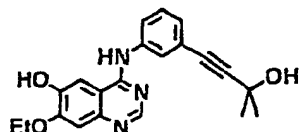
1bah (収率 29%): ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.43 (s, 6H), 1.45 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.42–2.52 (m, 4H), 2.44 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.71 (br s, 4H), 3.22 (s, 3H), 3.41 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.21 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.44 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.20 (dd, J = 2.7, 7.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.84 (s, 1H).

<合成例 18> トリフルオロメタンスルホン酸 7-エトキシ-4-[3-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチニル)フェニルアミノ]-6-キナゾリニル エステル (6f) の合成

酢酸 4-クロロ-7-エトキシ-6-キナゾリニル エステル (400 mg, 1.50 mmol) にイソプロパノール (10 mL)–ジクロロメタン (2 mL) を加え攪拌しながら、4-(3-アミノフェニル)-2-メチル-3-ブチン-1-オール (290 mg, 1.65 mmol) を加えた。一時間半後ヘキサン (50 mL) を加え濃縮した。残渣にイソプロパノール (10 mL)–ジクロロメタン (2 mL) を加えた後、ヘキサン (30 mL) をゆっくり滴下し、氷冷下 15 分間攪拌した。生成物を濾取、減圧下乾燥し、酢酸 {7-エトキシ-4-[3-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチニル)フェニルアミノ]-6-キナゾリニル エステル (547 mg, 83%) を黄色固体として得た。

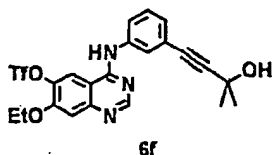
このエステル体 (513 mg, 1.16 mmol) をメタノール (5 mL) に溶解し、28%アンモニア水 (1 mL) を加え室温で攪拌した。水 (10 mL) を加え 30 分攪拌後、生成物を濾取し、減圧下乾燥し、7-エトキシ-4-[3-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチニル)フェニルアミノ]キナゾリン-6-オール (392 mg, 93%) を無色固

体として得た。



1H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.44 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.48 (s, 6H),
 4.24 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 5.51 (s, 1H), 7.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (s,
 1H), 7.34 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H),
 5 7.99 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.56 (br s, 1H).

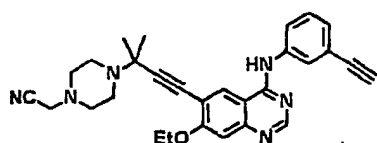
この化合物を合成例 1 3-2)と同様な方法で標題化合物 (6f) (定量的)に変換した。



6f: 1H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.46 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.48 (s,
 6H), 4.41 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H),
 10 7.51 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.88
 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 11.19 (br s, 1H).

<実施例 1 1 2 >

化合物 6f と化合物 4c を用い実施例 8 8 と同様な方法を用い、カップリング
 15 体を得た (収率 76%)。このカップリング体 (565 mg, 1.05 mmol) および水酸化
 カリウム (299 mg, 5.33 mmol) のトルエン懸濁液 (21 mL) を 80℃で 1 時間、
 還流下 1.5 時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出し
 た。抽出液を乾燥、濃縮後シリカゲルカラムクロマト (酢酸エチル) に付し、得
 られる固体をエタノール-水より再結晶し、化合物 1bai (162 mg, 32%) を得た。



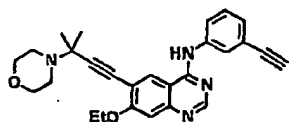
1bai

1bai : ^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.40–1.50 (m, 9H), 2.56 (br s, 4H), 2.77 (br s, 4H), 3.72 (s, 2H), 4.20 (s, 1H), 4.21 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.78 (br s, 1H).

<実施例 113～117>

10 トリフレート体 6f および種々の化合物 4 を用い、実施例 112 と同様な方法で化合物 1baj ～1ban を合成した。化合物の構造とスペクトルデータを以下に記す。

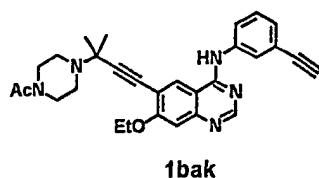
<実施例 113>



1baj

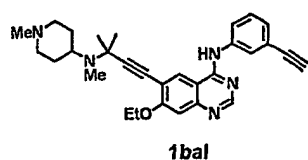
15 1baj : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.44 (s, 6H), 1.45 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.71 (m, 4H), 3.65 (m, 4H), 4.21 (s, 1H), 4.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.40 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.79 (s, 1H).

<実施例 1 1 4>



1bak : ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.53 (s, 6H), 2.01 (s, 3H), 2.81 (br s, 4H), 3.55 (br s, 4H), 4.21 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.21 (s, J = 7.0 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.91 (br s, 1H).

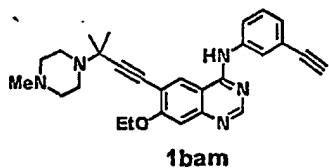
<実施例 1 1 5>



10

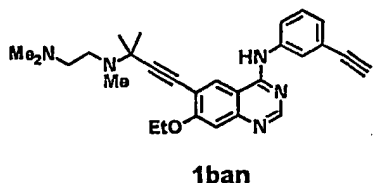
1bal : ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.42 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.49 (s, 6H), 1.52-1.90 (m, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.77 (br d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.95 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.22 (q, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (br s, 1H), 8.56 (s, 2H), 9.78 (br s, 1H).

<実施例 1 1 6>



1bam : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.52 (s, 6H), 1.52 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.55 (br s, 4H), 2.87 (br s, 4H), 3.09 (s, 1H), 4.19 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.66 (s, 1H).

<実施例 117>

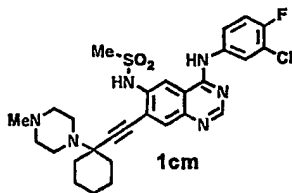


1ban : ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.44 (m, 9H), 2.15 (s, 6H), 2.25-2.40 (m, 5H), 2.62 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.21 (s, 1H), 4.22 (q, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.79 (br s, 1H).

<実施例 118 ~ 130>

15 実施例 66 と同様な方法で対応するアミノ体 2 より合成した。

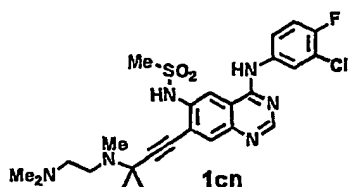
<実施例 118>



1cm: 収率 57% ; ^1H NMR (270MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.33 (m, 1H), 1.63 (m, 7H), 2.00 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.44 (br s, 4H), 2.71 (br s, 4H), 3.10 (s, 3H), 7.46 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.12 (dd, $J = 2.7, 6.8$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 10.06 (s, 1H).

5

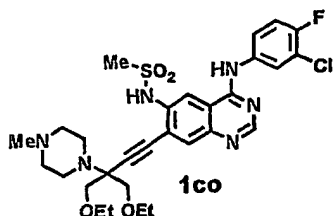
<実施例 1 1 9 >



1cn: 収率 62% ; ^1H NMR (270MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.44 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.38 (s, 6H), 2.61 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.83 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 7.45 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 8.11 (dd, $J = 2.7, 7.0$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.97 (s, 1H).

10

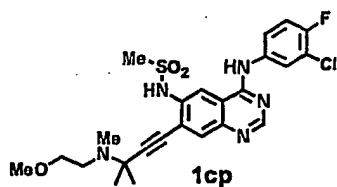
<実施例 1 2 0 >



1co: 収率 41% ; ^1H NMR (270MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.13 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H), 2.17 (s, 3H), 2.39 (br s, 4H), 2.75 (br s, 4H), 3.08 (s, 3H), 3.52 (q, $J = 7.0$ Hz, 4H), 3.67 (m, 4H), 7.45 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.11 (dd, $J = 2.7, 7.0$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 10.07 (s, 1H).

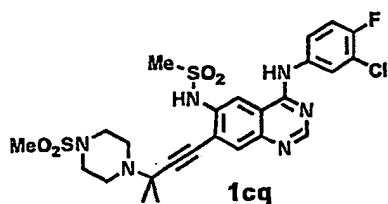
15

<実施例 1 2 1>



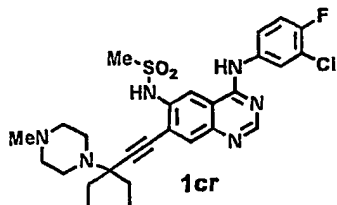
1cp: 収率 56% ; ^1H NMR (270MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.45 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.71(t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.12(s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.43 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.81 (m, 1H) , 7.84(s, 1H), 8.13 (dd, J = 2.6, 6.9 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.08 (s, 1H).

<実施例 1 2 2>



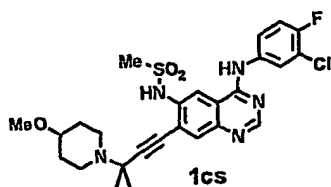
10 1cq: 収率 63% ; ^1H NMR (270MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.48 (s, 6H), 2.78 (br s, 4H), 2.87 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.15 (br s, 4H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.79 (m, 1H) , 7.87(s, 1H), 8.12 (dd, J = 2.4, 7.0 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.57 (br s, 1H), 10.09 (s, 1H).

15 <実施例 1 2 3>



1cr: 収率 55%; ¹H NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 6H),
 1.74 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.41 (br s, 4H), 2.68 (br s, 4H), 3.08 (s,
 3H), 7.45 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.10 (dd, J =
 5 2.4, 7.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 10.04 (s, 1H).

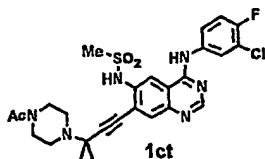
<実施例 1 2 4>



10 1cs: 収率 49%; ¹H NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.42 (m, 2H), 1.46 (s,
 6H), 1.89 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.22 (s, 3H),
 3.00-4.00 (m, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.83 (s, 1H),
 8.11 (dd, J = 2.7, 7.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 10.08 (s,
 1H).

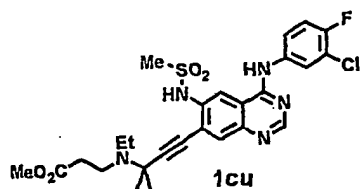
15

<実施例 1 2 5>



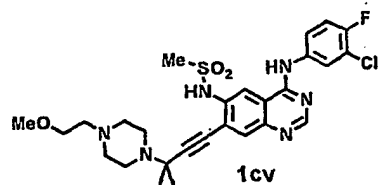
1ct: 収率 34%; ¹H NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.47 (s, 6H), 1.99 (s,
 3H), 2.61 (br s, 2H), 2.68 (br s, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.44 (br s, 4H),
 20 7.45 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 2.7,
 7.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 10.08 (s, 1H).

<実施例 1 2 6>



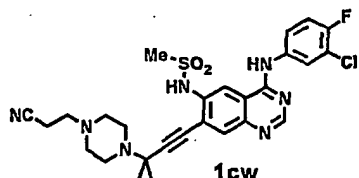
1cu: 収率 69%; ¹H NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.06 (t, J = 7.0 Hz, 3H),
 5 1.47 (s, 6H), 2.50 (m, 2H), 2.75 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 7.0
 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 7.47 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.80 (m,
 1H), 7.83 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 2.7, 7.0 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.62 (s,
 1H), 9.52 (br s, 1H), 10.09 (s, 1H).

10 <実施例 1 2 7>



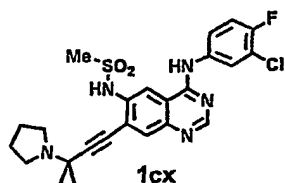
1cv: 収率 53%; ¹H NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.46 (s, 6H), 2.50 (br s,
 6H), 2.69 (br s, 4H), 3.11 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.43 (m, 2H), 7.47 (t,
 J = 9.2 Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 2.4, 6.8 Hz,
 15 1H), 8.44 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.08 (s, 1H).

<実施例 1 2 8>



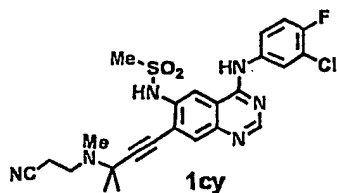
1cw: 収率 48%; ^1H NMR (270MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.47 (s, 6H), 2.50-2.58 (m, 6H), 2.65-2.70 (m, 6H), 3.12 (s, 3H), 7.47 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.14 (dd, $J = 2.7, 7.0$ Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.59 (br s, 1H), 10.10 (s, 1H).

<実施例 129>



1cx: 収率 45%; ^1H NMR (270MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.48 (s, 6H), 1.74 (br s, 4H), 2.76 (br s, 4H), 3.12 (s, 3H), 7.47 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.13 (dd, $J = 2.4, 7.0$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.09 (s, 1H).

15 <実施例 130>

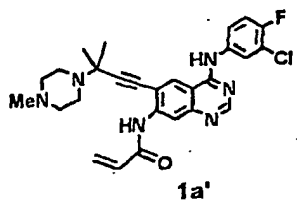


1cy: 収率 42%; ¹H NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.48 (s, 6H), 2.36 (s, 3H), 2.68 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 7.47 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 2.4, 7.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 10.09 (s, 1H).

5

<実施例 131>

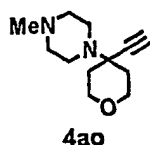
実施例 78 で合成した N⁴-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-[3-メチル-3-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1-ブチニル]-4,7-キナゾリンジアミン (2a') を用い実施例 1 と同様な方法で化合物 1a' に変換した。粗生成物を 3 日間放置し、化合物 1a' (約 0.9 等量の DMF を含む) を針状結晶として得た (収率 20%)。



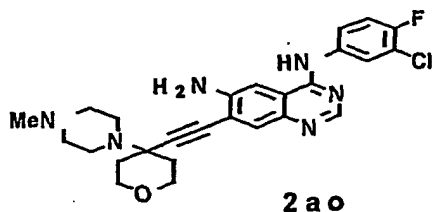
1a': ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.48 (s, 6H), 1.99 (s, 3H), 2.15 (br s, 4H), 2.68 (br s, 4H), 5.88 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 10.4, 17.1 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.20 (dd, J = 2.5, 6.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.99 (s, 1H).

<実施例 132>

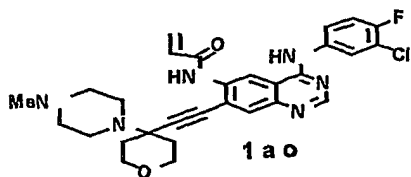
20 出発物質として、合成例 7 と同様な方法で 4-オキシテトラヒドロピランを用い合成した 4ao (収率 60%) と 7-ブロモ-N⁴-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4,6-キナゾリンジアミンを用い、実施例 3 と同様な方法で、2ao および 1ao に変換した。



4ao: 收率 60%; ^1H NMR (270MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.60-1.71 (m, 2H), 1.87-1.93 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.40 (s, 1H), 2.49 (br s, 4H), 2.67 (br s, 4H),
 5 3.64-3.74 (m, 2H), 3.90-3.96 (m, 2H).



2ao: 收率 定量的; ^1H NMR (270MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.53-1.65 (m, 2H),
 2.04-2.12 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.37 (br s, 4H), 2.64 (br s, 4H), 3.60
 10 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 5.53 (s, 2H), 7.41 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H),
 7.70 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.20 (dd, $J = 6.8, 2.7$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H),
 9.64 (s, 1H).

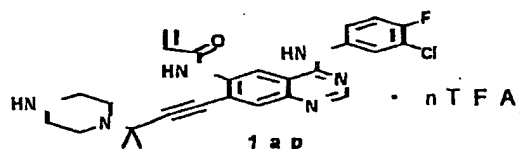


1ao: 收率 31%; ^1H NMR (270MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.55 (m, 2H), 2.01 (m, 2H),
 .5 2.15 (s, 3H), 2.36 (br s, 4H), 2.63 (br s, 4H), 3.61 (m, 2H), 3.84 (m, 2H),
 5.84 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 17.0, 10.0$ Hz, 1H),
 7.46 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.20 (br d, $J = 6.8$ Hz, 1H),
 8.64 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.96 (s, 1H).

1H), 10.00 (s, 1H).

<実施例 1 3 3>

実施例 2 5 の方法で得られたアクリルアミド体 1z (300 mg, 1.46 mmol) のジクロロメタン溶液 (4.5 mL) を 0℃～5℃に冷却後、トリフルオロ酢酸 (TFA) (4.5 mL) を加えた。そのまま 1.5 時間攪拌させた後、減圧下溶媒を留去した。残渣をジエチルエーテルで懸洗、濾取し、目的とする化合物 1ap・nTFA (50 mg) を得た。



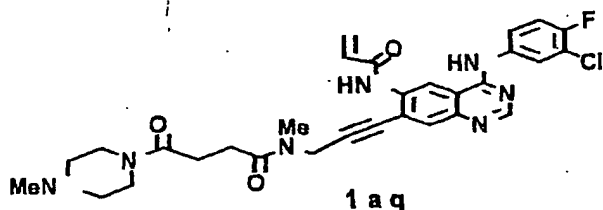
10 1ap・nTFA : ¹H NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.46 (s, 6H), 2.86 (br s, 4H), 3.14 (br s, 4H), 5.87 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.57 (br s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 10.53 (br s, 1H).

15

<実施例 1 3 4>

4- (4-メチル-1-ピペラジニル) -4-オキソ-酪酸 (0.69g, 10.0 mmol)、N-メチルプロパルギルアミン (2.00g, 10.0 mmol)、EDC (2.88 g, 15.0 mmol)、トリエチルアミン (2.1 mL, 15.0 mmol) のDMF溶液 (30 mL) を室温で一晩攪拌した。反応液に水 (40 mL) を加え生成物をジクロロメタン (40 mL x 3) で抽出した。抽出液を重曹水、飽和食塩水で洗浄、減圧下濃縮し、N-メチル-4- (4-メチル-1-ピペラジニル) -4-オキソ-N- (2-プロピニル)-ブチルアミド (4aq) のDMF溶液 (10.00g) を得た。

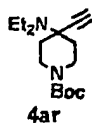
この 4aq の DMF 溶液と 7-ブromo-N⁴-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4,6-キナゾリンジアミンを用い、実施例 3 と同様な方法で 1aq に変換した。



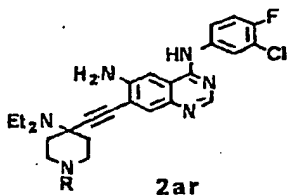
- 5 1aq: 収率 7%; ¹H NMR (300MHz, 354K, DMSO-d₆) δ ppm: 2.18 (s, 3H), 2.27 (m, 4H), 2.60 (m, 4H), 3.02 (s, 3H), 3.44 (m, 4H), 4.48 (s, 2H), 5.80 (dd, J = 10.1, 1.5 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 16.8, 1.5 Hz, 1H), 6.60 (m, 1H), 7.38 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.55 (br s, 1H), 9.82 (br s, 1H);
- 10 LC-MS: m/z = 592 (M⁺ + 1).

<実施例 135>

- 合成例 7 と同様な方法で 1,3-ジエトキシアセトンの代わりに *tert*-ブチル 4-オキソ-1-ピペリジンカルボキシレート、また 1-メチルピペラジンの代
- 15 わりにジエチルアミンを用い合成した 4ar (収率 97%) と 7-ブromo-N⁴-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4,6-キナゾリンジアミンを用い、実施例 3-1) と同様な方法を行うと 2ar (R = H) が得られた。これを氷冷下、ジクロロメタン中で 1 等量のジ-*tert*-ブチル ジカルボキシレート (Boc₂O) と 30 分間反応させ粗生成物をシリカゲルカラムクロマトにて精製し化合物 2ar (R = Boc; 通算収
- 20 率 85%) を得た。この化合物 2ar (R = Boc) を実施例 3-2) の方法で 1ar' に導き、さらに実施例 142 記載の方法により 1ar に変換した。



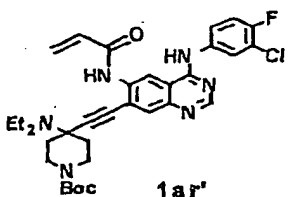
4ar: 収率 97%; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.44 (s, 9H), 1.44–1.69 (m, 2H), 1.80–2.00 (m, 2H), 2.32 (s, 1H), 2.67 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 2.96–3.19 (m, 2H), 3.77–4.09 (m, 2H).



5

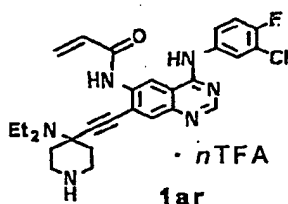
2ar (R = Boc): 収率 85%; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.12 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.65–1.81 (m, 2H), 1.91–2.11 (m, 2H), 2.78 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 3.07–3.27 (m, 2H), 3.83–4.09 (m, 2H), 4.47 (br s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.15 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.24 (br s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.93 (dd, $J = 2.5, 6.4$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H).

10



1ar': 収率 63%; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.04 (br t, 6H), 1.41 (s, 9H), 1.52 (m, 2H), 2.02 (br d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 2.71 (br q, 4H), 3.12 (m, 2H), 3.82 (br d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 5.82 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 6.51 (dd, 10.2, 16.9 Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.19 (dd, $J = 2.6, 6.8$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.98 (br s, 2H).

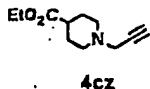
15



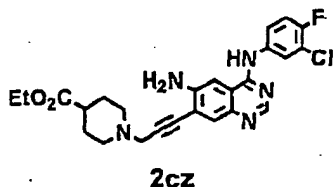
1ar · nTFA: 収率 76% (n = 3 として); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.29 (br s, 6H), 2.03-2.24 (m, 2H), 3.05-3.65 (m, 10H), 5.90 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 10.0, 17.0 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.16 (dd, J = 2.3, 7.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.66-9.02 (m, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 10.34 (s, 2H).

<実施例 136>

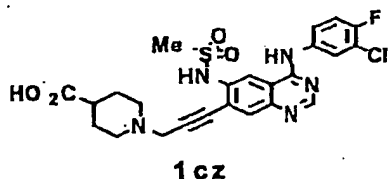
アセトニトリル中、プロパルギルアミンとイソニペコチン酸エチルを炭酸カリウム存在下、氷冷～室温で反応させて得られる化合物 4cz と 7-プロモ-N⁴-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4,6-キナゾリンジアミンを用い、実施例 3 と同様な方法で化合物 1-{3-[6-アミノ-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-7-キナゾリニル]-2-プロピニル}-4-ピペリジンカルボン酸 エチルエステル (2cz) を得た (収率 73%)。化合物 2cz を実施例 66 と同様な方法で反応を行い、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトに付して得られる固体をエタノール中で、約 3 等量の 2N 水酸化ナトリウム水溶液で室温 2 時間処理した後、中和すると沈殿物が生成した。生成物を濾取し、アセトニトリルで懸洗し、化合物 1cz を淡黄色固体として得た (収率 57%)。



4cz: 収率 78%; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.65-1.87 (m, 2H), 1.87-2.06 (m, 2H), 2.02-2.37 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 3.30 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H).



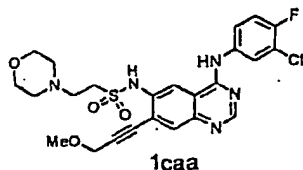
2cz: 収率 73%.



1cz: ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.46-1.67 (m, 2H), 1.76-1.91 (m, 2H), 2.16-2.39 (m, 3H), 2.80-2.94 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 7.46 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.72-7.83 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.11 (br d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.35 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 10.02 (br s, 1H).

<実施例 137>

- 10 3-メトキシプロピンと 7-ブromo- N^4 -(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4,6-キナゾリンジアミンを用い、実施例 3 と同様な方法で、 N^4 -(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(3-メトキシ-1-プロピニル)キナゾリン-4,6-ジアミンに変換後、これを実施例 75 記載の方法 [メタンスルホニルクロリドの代わりに 2-(4-モルホリノ)エタンスルホニルクロリドを使用] で化合物 1caa を合成した。



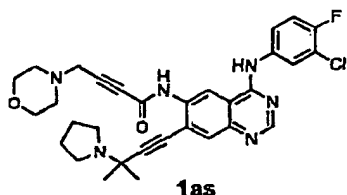
15

1caa: 収率 10%; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.38-2.41 (m, 4H), 2.89 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.61-3.68 (m, 4H), 4.44 (s, 2H), 7.20 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.52-7.56 (m, 2H),

7.92-7.95 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.73 (s, 1H).

<実施例 138>

- 5 化合物 2t (実施例 20) を実施例 1 記載の方法 [アクリル酸の代わりに 4-(4-モルホリノ)-2-ブチノイック アシッドを使用] により 1as に変換した。



- 10 1as: 収率 17%; ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.47 (br s, 8H), 1.72 (br s, 6H), 2.11 (br s, 4H), 2.72 (br s, 6H), 7.45 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.81-7.85 (m, 2H), 8.18 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.96 (s, 1H).

- 15 <試験例 1 本発明のチロシンキナーゼ阻害剤の評価>

(1) EGFRチロシンキナーゼ阻害作用

- (方法) ヒト扁平上皮癌由来の A431 細胞株 (東北大学加齢医学研究所 医用細胞資源センターより供与) より部分的に精製された EGF 受容体を用い、Linda J. Pike らのチロシンキナーゼ活性測定方法 (*Proceedings of the*
20 *National Academy of Science of the U.S.A.*, 1982, 79, 1433) を改良して行った。詳しい方法は以下の通りである。

A431 細胞を牛胎児血清 (FBS) 10% を含むダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM) 中で 37℃、5% 炭酸ガス下で培養し、この細胞を 10 mM

N-2-ヒドロキシエチルピペラジノ-N'-2-エタンスルホン酸 (Hepes) 緩衝液 (pH 7.4)、0.25 M サッカロース、0.1 mM EDTA を含む溶液中でホモジネート後、3000 G で5分間遠心分離し、更にその上清を100,000 G で30分間遠心分離を行いA431細胞膜画分を得、これを酵素源である部分精製EGF受容体として測定に供した。

上記のA431細胞膜画分 (10~15 μ g)、30 mM Hepes 緩衝液 (pH 7.7)、2 mM $MnCl_2$ 、100 μ M Na_3VO_4 、およびジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解した被検物質の反応混液 (終濃度 1% DMSO) に、100 ng のEGFを加えた後、合成基質アンジオテンシン I (Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe) 50 μ g、アデノシン三リン酸 (γ - ^{32}P -標識体 37 KBqを含む) 最終濃度10 μ Mを加えて反応を開始した。この時の容量は60 μ Lである。

反応は氷中にて30分間行い、10 mg/mL牛血清アルブミンを6 μ Lと20%トリクロロ酢酸25 μ L加えて反応を停止し、そのまま氷中に30分間放置した。

次に5000 G で2分間遠心した後、上清を40 μ LサンプリングしてP81ホスホセルロースペーパーに吸着させた。これを0.75%リン酸水に5分間浸して洗浄する操作を4回繰り返した後ペーパーを取り出し、液体シンチレーションカウンターで ^{32}P のカウントを測定し、この値をAとした。

同時に被検物質を添加しない反応、被検物質およびEGF共に添加しない反応のカウントも測定し、それぞれB、Cとした。

これらの値から、チロシンキナーゼ阻害率は、下記の式により求められる。

$$\text{阻害率(\%)} = 100 - \{(A - C) / (B - C)\} \times 100$$

被検物質の添加濃度を変化させて得られた阻害率よりIC₅₀値 (50%阻害濃度) を算出した。

表 1 1

化合物番号	IC ₅₀ nM	化合物番号	IC ₅₀ nM
1a	1.8	1bs	1.1
1b	1.3	1bt	5.0
1c	3.9	1bu	3.2
1d	3.5	1bv	1.5
1e	2.4	1bw	2.8
1f	2.4	1bx	3.4
1g	4.4	1by	>10
1h	3.3	1bz	2.2
1i	3.7	1baa	2.8
1j	3.2	1bab	5.6
1k	1.9	1bac	1.2
1l	1.8	1bad	4.0
1m	1.9	1bae	2.5
1n	2.1	1baf	3.3
1o	4.6	1bag	5.1
1p	<1	1bah	2.6
1q	2.6	1bai	1.8
1r	1.5	1baj	3.3
1s	2.9	1bak	>10
1t	2.6	1bal	3.2
1v	<1	1bam	3.3
1x	<1	1ban	2.6
1y	<1	1ca	7.7
1aa	1.7	1cb	<1
1ab	2.1	1cd	2.1
1ac	<1	1ce	<1
1ae	<1	1cg	2.1
1ba	1.1	1ch	2.6
1bb	1.3	1ci	1.9
1bc	1.6	1cj	2.7
1bd	3.0	1ck	<1
1be	8.0	1cl	6.7
1bf	0.82	1cm	5.2
1bg	>10	1cn	2.9
1bh	4.4	1co	10.3
1bi	1.0	1cp	3.1
1bj	2.9	1cq	2.1
1bk	2.1	1cr	3.4
1bl	2.2	1cs	5.3

表 1 1 のつづき

lbm	2.8	lct	2.1
lbn	3.5	lcu	5.5
lbo	2.2	lcv	1.8
lbp	2.1	lcw	2.5
lbq	3.8	lcx	2.8
lbr	5.7	lap	2.4

(2) HER2チロシンキナーゼ阻害作用

5

(方法)

細胞は659番目のパリンをグルタミン酸に置換することにより恒常的に活性化した変異 *c-erbB2* で形質転換した NIH3T3 マウス繊維芽細胞株 (東北大学加齢医学研究所 医用細胞資源センターより供与) を用いた。以下 A4 細胞と記す。この細胞株は 10%FBS 添加 DMEM/F12 混合培地 (以下 complete medium) により 37°C, 5%CO₂, 95% Air にて plastic dish 中で培養維持した。

complete medium に懸濁した A4 細胞を 12 ウェルプレートに 3x10⁵/well 蒔き込み、confluent になった細胞を化合物とともに 2 時間 37°C で培養した。細胞を PBS で 1 回洗浄した後 lysis buffer (60 mM Tris (pH6.8), 2% SDS, 10% Glycerol, 5% beta-mercaptoethanol, 0.001% bromophenol blue) に再懸濁し、超音波処理したものを whole cell lysate として Western blot 法に用いた。

15

蛋白量 25 μg 分の whole cell lysate を 7.5% SDS-ポリアクリルアミド電気泳動にかけた後 PVDF 膜に転写した。膜を Blocking した後、0.1% Tween20 添加トリス緩衝液中で抗ホスホチロシン マウスモノクローナル抗体と incubate し、次に HRP 標識抗マウス 2 次抗体で処理した。膜を化学発光試薬で処理し chemiluminescence をルミノ CCD カメラで撮影し電子媒体に記憶した。得られたリン酸化シグナルを Densitometer にて定量化し、化合物非添

20

加時のシグナルを100%コントロールとし、バックグラウンドシグナルを0%とし、化合物によるリン酸化阻害を%コントロールで評価した。

5

表 1 2

Compounds	% of control at 0.1 μ M	% of control at 1 μ M
1a	85	1
1f	61	31
1ap	74	24
1l	16	5
1ac	9	3

(3) in vitro 癌細胞増殖阻害作用

(方法)

各種ヒト癌細胞株に対する増殖阻害試験は XTT 法で行った。詳しい方法は以下の通りである。10%FBS 添加 RPMI1640 培地に懸濁した細胞を96ウェルプレートに5,000/100 μ l/well まきこむ。同時に薬剤を3倍公比で100 μ Mから0.04 μ Mまで8種類に希釈した培地を100 μ l/well まきこむ。低濃度で阻害活性が見られた化合物についてはさらに低い用量で試験を行った。その後25 μ Mの Phenazine methosulfate を添加した1mg/mlの XTT 試薬 (SIGMA 社製) を50 μ l/well 加えてさらに約4時間37℃で培養し生細胞を呈色させ吸光光度計でOD490nmを比色定量した。

用量阻害曲線からIC₅₀値(細胞増殖を50%阻害する濃度)を算出し阻害活性の指標とした。

(4) in vivo 制癌効果

(方法)

Balb/c 雌ヌードマウス (Balb/cAJcl-nu マウス、日本クレア社、入荷時5週令) の背部皮下にPBSに懸濁したヒト類表皮癌細胞 A431 を5x10⁶/100 μ l 移植し、7日前後経過して移植腫瘍の平均体積がほぼ100mm³となった時点で各群の平均腫瘍体積値が一定になるように1群4匹ずつ群分けを行った。

腫瘍体積値はキャリパーで長径と短径を測定し、 $[\text{短径} \times \text{長径} / 2] = \text{腫瘍体積} [\text{mm}^3]$ とした。群分けを行った日から14日間連日薬剤を1日1回強制経口投与し、対照群のマウスには薬物を与えなかった。投与開始日の腫瘍体積値を1とした相対腫瘍増殖率を対照群と薬剤処理群で算出した。制癌効果%

5 of control = (薬剤処理群の最終日の相対腫瘍増殖率 - 1) / (対照群の最終日の相対腫瘍増殖率 - 1) × 100

(結果)

化合物1a、化合物1f及び化合物1a・2TsOHは用量依存的な抗癌効果を示した。これらの結果から、本発明化合物が抗癌剤として有用であることが

10 明らかとなった。

表13 A431腫瘍に対する抗癌効果

薬剤	投与量 [mg/kg]	相対腫瘍増殖率	% of control
対照	—	9.40	100
化合物1a	0.3	6.47	65.1
化合物1a	1	4.93	46.8
化合物1a	3	2.70	20.3

表14 A431腫瘍に対する抗癌効果

薬剤	投与量 [mg/kg]	相対腫瘍増殖率	% of control
対照	—	5.76	100
化合物1f	1	5.63	97.2
化合物1f	10	1.09	1.8
化合物 1a・2TsOH	1	2.95	41.0

(5) 変異原性試験

15 (評価方法)

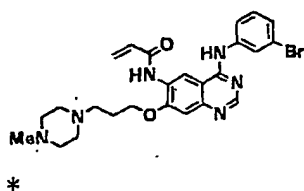
化合物1aおよび1A(特表2000-508657号公報 実施例24記載化合物*)の突然変異誘発性を検討するため、ネズミチフス菌 TA100、TA98、TA2637 および大腸菌 WP2uvrA を用いて復帰突然変異試験(プレインキュベーション法)

を実施した。各化合物を 50 (化合物 1A については 78.1) ~ 5000 μ g/プレート
の用量範囲でラット肝由来 S 9 mix の共存下および非共存下で 37℃、20
分間前処理した後、軟寒天とともに最少グルコース寒天培地上に重層した。
37℃で約 48 時間培養した後、プレート上に出現した復帰変異コロニー数を計
測した。処理プレートにおける復帰変異コロニー数が用量依存的に増加し、
溶媒対照値の 2 倍以上となった場合を陽性と判定した。

(結果)

化合物 1a は、いずれの菌株においても溶媒対照値の 2 倍を超える復帰変異コロニーの増加を誘発しなかった。一方、化合物 1A は、TA98 および TA2637
10 において、代謝活性化の有無に関わらず、溶媒対照値の 2 倍を超える復帰変異コロニー数の明らかな増加を誘発した。

以上の結果から、化合物 1a は変異原性陰性、化合物 1A は変異原性陽性と結論した。



1A

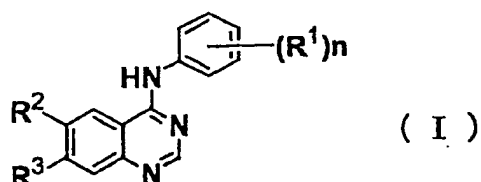
産業上の利用可能性

本発明の化合物（I）は、強いチロシンキナーゼ阻害活性（癌細胞増殖抑制作用）を有するため、抗癌剤並びに動脈硬化に基づく疾患及び乾癬に対する治療及び／又は予防剤として用いることができる。

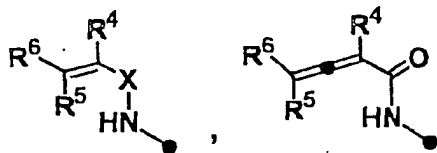
本出願は、日本で出願された特願 2001-45827 および特願 2001-353525 を基礎としておりそれらの内容は本明細書に全て包含されるものである。

請求の範囲

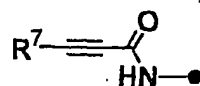
(1) 下記一般式 (I)



- 5 [式中、 n は0～3の整数を表し、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、 $C_1 \sim C_5$ アルキル基、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、 $-S(O)_f R^{13}$ (式中、 f は0～2の整数を表し、 R^{13} は $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表す。)、 $-NR^{14} R^{15}$ (式中、 R^{14} および R^{15} はそれぞれ
- 10 $C_1 \sim C_5$ アルキルスルホニル基を表す。)、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル基、 $C_2 \sim C_5$ アルキニル基又は $C_1 \sim C_5$ アルカノイル基を表し、
- R^2 、 R^3 のいずれか一方は、
- $R^{27}SO_2NH-$ (式中、 R^{27} はモルホリノ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表す。)、 $(R^{28}SO_2)_2N-$ (式中、 R^{28} はモルホリノ基で置換
- 15 されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表す。)、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、 CH_3COCH_2CONH- 、 $CH_3SCH_2CH_2CONH-$ 、 $NCCH_2CONH-$ 、

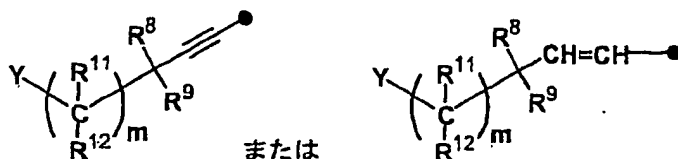


- (式中、 X は $-C(O)-$ 又は SO_2- を表し、 R^4 、 R^5 および R^6 はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、又はハロゲン原子、モルホリノ基、4- $C_1 \sim C_5$ アルキルピペラジン-1-イルもしくはジ($C_1 \sim C_5$ アルキル)アミノ基
- 20 で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表す。)、又は、



(式中、 R^7 は水素原子、ハロゲン原子、モルホリノ基、4- $C_1 \sim C_5$ アルキルピペラジン-1-イルもしくはジ($C_1 \sim C_5$ アルキル)アミノ基で置換されていても良い $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表す。)を表し、

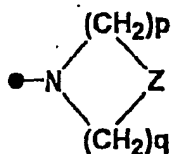
5 R^2 、 R^3 の残りの一方が、



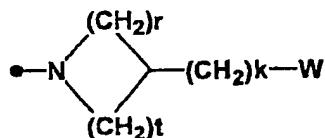
(式中、 R^8 、 R^9 はそれぞれ独立して、a) 水素原子、b) ヒドロキシ基もしくは $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表わすか、c) R^8 と R^9 が一緒になって $C=O$ を表わすか、又はd) R^8 と R^9 が一緒になって環を形成し、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{10}-$ (式中、 R^{10} は水素原子又は $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表す。)を介していてもよい $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキレンを表し、 m は0~3の整数を表し、 R^{11} 、 R^{12} はそれぞれ独立して水素原子又は $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表し、

Yは、水素原子、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイルオキシ基、 $-N(R^{16})-(CO)_u-(CR^{17}R^{18})_v-(CO)_j-R^{19}$ (式中、 R^{16} は、a) 水素原子、又はb) シアノ基もしくは $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表し、 R^{17} 、 R^{18} はそれぞれ独立して、水素原子又は $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表し、 u および j は0又は1を表し、 v は1~5の整数を表し、 R^{19} は、水素原子、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、モルホリノ基、4- $C_1 \sim C_5$ アルキルピペラジン-1-イル又はジ($C_1 \sim C_5$ アルキル)アミノを表す。

ただし、① u および j が同時に0を表わす場合には v は2~5の整数を表し、② R^{19} がシアノ基を表わす場合には j は0を表す。)、

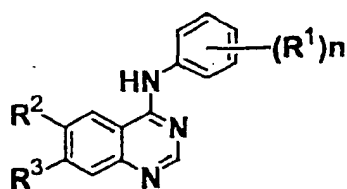


- (式中、 p および q はそれぞれ独立して 2 又は 3 を表し、 Z は $-O-$ 、 $-S(O)_g-$ (式中、 g は 0 ~ 2 の整数を表す。)、カルボニル基又は $-NR^{20}-$ (式中、 R^{20} は a) 水素原子、b) $C_1 \sim C_5$ アルキルスルホニル基、c) $C_1 \sim C_5$ アルカノイル基、d) $C_1 \sim C_5$ アルコキシカルボニル基、又は e) シアノ基、もしくは $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表す。) を表す。)、又は、



- (式中、 r および t はそれぞれ独立して 1 ~ 3 の整数を表し、 k は 0 又は 1 を表し、 W は水素原子、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイルオキシ基、カルボキシ基、シアノ基、ジ ($C_1 \sim C_5$ アルキル) アミノ基、モルホリノ基、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、4- $C_1 \sim C_5$ アルキルピペラジン-1-イル又は $CONR^{21}R^{22}$ (式中、 R^{21} 、 R^{22} はそれぞれ独立して、水素原子又は $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表す。) を表す。) を表す。]
- で表されるキナゾリン誘導体もしくはその薬学的に許容される塩、それらの水和物もしくは溶媒和物、それらの光学活性体もしくはラセミ体又はそれらのジアステレオマー混合物。

(2) 下記一般式 (I)

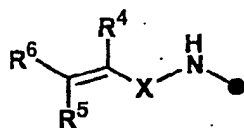


(I)

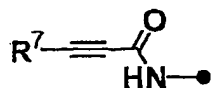
[式中、 n は1又は2の整数を表し、 R^1 はハロゲン原子、シアノ基、 $C_1 \sim C_5$ アルキル基、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、 $-S(O)_f R^{13}$ (式中、 f は0~2の整数を表し、 R^{13} は $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表す。)、 $-NR^{14} R^{15}$ (式中、 R^{14} および R^{15} はそれぞれ独立して水素原子、 $C_1 \sim C_5$ アルキル基、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイル基又は $C_1 \sim C_5$ アルキルスルホニル基を表す。)、又は $C_2 \sim C_5$ アルキニル基を表し、

R^2 、 R^3 のいずれか一方は、

$R^{27}SO_2NH-$ (式中、 R^{27} はモルホリノ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表す。)、 $(R^{28}SO_2)_2N-$ (式中、 R^{28} はモルホリノ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表す。)、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、 CH_3COCH_2CONH- 、 $CH_3SCH_2CH_2CONH-$ 、 $NCCH_2CONH-$ 、

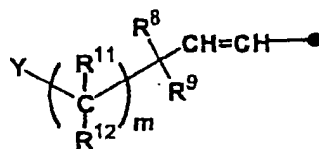
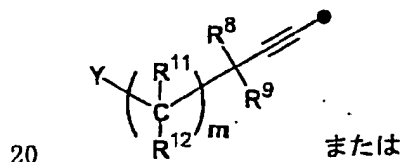


(式中、 X は $-C(O)-$ 又は SO_2- を表し、 R^4 、 R^5 および R^6 はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、又はハロゲン原子、モルホリノ基、 $4-C_1 \sim C_5$ アルキルピペラジーン-1-イルもしくはジ($C_1 \sim C_5$ アルキル)アミノ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表す。)、又は、



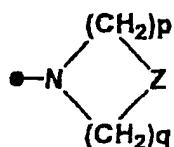
(式中、 R^7 は $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表す。)を表し、

R^2 、 R^3 の残りの一方が、

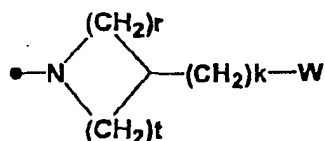


[式中、 R^8 、 R^9 はそれぞれ独立して、a) 水素原子、b) $C_1 \sim C_5$ アルコキ

- シ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表し、 m は $0 \sim 3$ の整数を表し、 R^{11} 、 R^{12} はそれぞれ独立して水素原子又は $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表し、 Y は、水素原子、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイルオキシ基、 $-N(R^{16})-(CO)_u-(CR^{17}R^{18})_v-(CO)_j-R^{19}$ (式中、
- 5 R^{16} は、水素原子、又はシアノ基もしくは $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表し、 R^{17} 、 R^{18} はそれぞれ独立して、水素原子又は $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表し、 u および j は 0 又は 1 を表し、 v は $1 \sim 5$ の整数を表し、 R^{19} は、水素原子、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、モルホリノ基、 $4-C_1 \sim C_5$ アルキルピペラジン-1-イル又はジ ($C_1 \sim C_5$ アルキル) アミノを表すが、① u および j が同時に 0 を表わす場合には v は $2 \sim 5$ の整数を表し、② R^{19} がシアノ基を表す場合には j は 0 を表す。)、
- 10



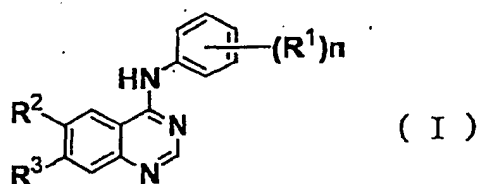
- {式中、 p および q はそれぞれ独立して 2 もしくは 3 の整数を表し、 Z は $-O-$ 、
- 15 カルボニル基又は NR^{20} (式中、 R^{20} は水素原子、 $C_1 \sim C_5$ アルキルスルホニル基、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイル基、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシカルボニル基、又はシアノ基もしくは $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表す。) を表す。)、又は、



- 20 {式中、 r および t はそれぞれ独立して $1 \sim 3$ の整数を表し、 k は 0 又は 1 を表し、 W は水素原子、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイルオキシ基、カルボキシ基、シアノ基、ジ ($C_1 \sim C_5$ アルキル) アミノ基、

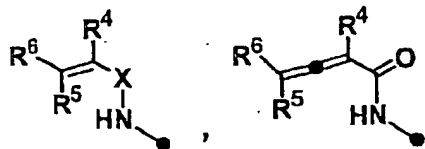
- モルホリノ基、又は $\text{CONR}^{21}\text{R}^{22}$ (式中、 R^{21} 、 R^{22} はそれぞれ独立して、水素原子又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル基を表す。) を表す。) を表す。] で表される請求項 1 記載のキナゾリン誘導体もしくはその薬学的に許容される塩、それらの水和物もしくは溶媒和物、それらの光学活性体もしくはラセミ体又はそれらのジアステレオマー混合物。

(3) 下記一般式 (I)

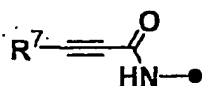


- [式中、 n は 0 ～ 3 の整数を表し、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルコキシ基、 $-\text{S}(\text{O})_f \text{R}^{13}$ (式中、 f は 0 ～ 2 の整数を表し、 R^{13} は $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル基を表す。)、 $-\text{NR}^{14} \text{R}^{15}$ (式中、 R^{14} および R^{15} はそれぞれ独立して水素原子、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルカノイル基又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキルスルホニル基を表す。)、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$ アルケニル基、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$ アルキニル基又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルカノイル基を表し、

R^2 は、

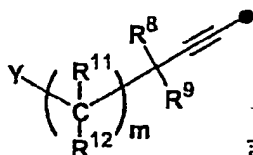


- (式中、 X は $-\text{C}(\text{O})-$ 又は $-\text{SO}_2-$ を表し、 R^4 、 R^5 および R^6 はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、又はハロゲン原子、モルホリノ基、4- $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキルピペラジン-1-イルもしくはジ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル) アミノで置換されていても良い $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル基を表す。)、又は、

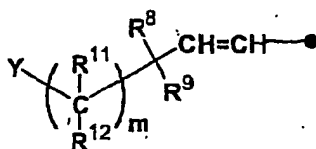


(式中、 R^7 はハロゲン原子、モルホリノ基、4- $C_1 \sim C_5$ アルキルピペラジン-1-イルもしくはジ($C_1 \sim C_5$ アルキル)アミノ基で置換されていても良い $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表す。)を表し、

5 R^8 が、



または



(式中、 R^8 、 R^9 はそれぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシ基もしくは $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表わすか、 R^8 と R^9 が一緒になって $C=O$ を表すか、又は R^8 と R^9 が一緒になって環を形成し、

10 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{10}-$ (式中、 R^{10} は水素原子又は $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表す。)を介していてもよい $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキレンを表し、 m は0~3の整数を表し、 R^{11} 、 R^{12} はそれぞれ独立して水素原子又は $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表し、

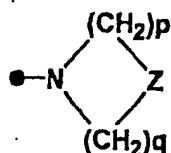
Y は、水素原子、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイ

15 ルオキシ基、 $-N(R^{16})-(CO)u-(CR^{17}R^{18})v-(CO)j-R^{19}$ (式中、

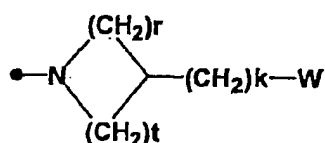
R^{16} は、水素原子、又はシアノ基もしくは $C_1 \sim C_5$ アルキコキシ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表し、 R^{17} 、 R^{18} はそれぞれ独立して、水素原子又は $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表し、 u および j は0又は1を表し、 v は1

~5の整数を表し、 R^{19} は、水素原子、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、

20 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、モルホリノ基、4- $C_1 \sim C_5$ アルキルピペラジン-1-イル又はジ($C_1 \sim C_5$ アルキル)アミノ基を表す。ただし、① u および j が同時に0を表す場合には v は2~5の整数を表し、② R^{19} がシアノ基を表す場合には j は0を表す。)、



{式中、p および q はそれぞれ独立して 2 又は 3 を表し、Z は $-O-$ 、 $-S(O)_g-$ (式中、g は 0 ~ 2 の整数を表す。)、カルボニル基又は $-NR^{20}-$ (式中、 R^{20} は水素原子、またはシアノ基もしくは $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基で置換されて
5 いてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表す。) を表す。)、又は、



{式中、r および t はそれぞれ独立して 1 ~ 3 の整数を表し、k は 0 又は 1 を表し、W は水素原子、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイルオキシ基、カルボキシ基、シアノ基、ジ ($C_1 \sim C_5$ アルキル) アミノ基、
10 モルホリノ基、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、4- $C_1 \sim C_5$ アルキルピペラジン-1-イル又は $-CONR^{21}R^{22}$ (式中、 R^{21} 、 R^{22} はそれぞれ独立して、水素原子又は $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表す。) を表す。} を表す。] で表される請求項 1 または 2 に記載のキナゾリン誘導体もしくはその薬学的に許容される塩、それらの水和物もしくは溶媒和物、それらの光学活性体もしくは
15 くはラセミ体又はそれらのジアステレオマー混合物。

(4) 一般式 (I) において、n は 1 または 2 を表し、
 R^1 は、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_1 \sim C_5$ アルキル基、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、 $-NR^{14}R^{15}$ (式中、 R^{14} および R^{15} はそれぞれ独立して水素原子、 C_1
20 $\sim C_5$ アルキル基、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイル基又は $C_1 \sim C_5$ アルキルスルホニル基を表す。)、 $C_2 \sim C_5$ アルキニル基又は $C_1 \sim C_5$ アルカノイル基を表すことを特徴とする請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載のキナゾリン誘導体もしくはそ

の薬学的に許容される塩、それらの水和物もしくは溶媒和物、それらの光学活性体もしくはラセミ体又はそれらのジアステレオマー混合物。

(5) 一般式 (I) において、 n は 1 または 2 を表し、

- 5 R^1 は、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_1 \sim C_5$ アルキル基、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、 $-NR^{14}R^{15}$ (式中、 R^{14} および R^{15} は $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表す。)、 $C_2 \sim C_5$ アルキニル基又は $C_1 \sim C_5$ アルカノイル基を表すことを特徴とする請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載のキナゾリン誘導体もしくはその薬学的に許容される塩、それらの水和物もしくは溶媒和物、それらの光学活性体もしくはラ
- 10 セミ体又はそれらのジアステレオマー混合物。

(6) 一般式 (I) において、 n は 2 を表し、

- R^1 がハロゲン原子を表すことを特徴とする請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載のキナゾリン誘導体もしくはその薬学的に許容される塩、それらの水和物もしくは溶媒和物、それらの光学活性体もしくはラセミ体又はそれらのジアステレオ
- 15 マー混合物。

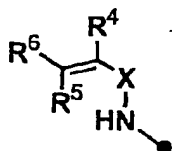
(7) 一般式 (I) において、 n は 1 を表し、

- R^1 は、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、 $C_2 \sim C_5$ アルキニル基又は $C_1 \sim C_5$ アルカノ
- 20 イル基を表すことを特徴とする請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載のキナゾリン誘導体もしくはその薬学的に許容される塩、それらの水和物もしくは溶媒和物、それらの光学活性体もしくはラセミ体又はそれらのジアステレオマー混合物。

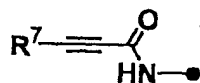
(8) 一般式 (I) において、

- 25 R^2 、 R^3 のいずれか一方は、
 $R^{27}SO_2NH-$ (式中、 R^{27} はモルホリノ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C$

₅アルキル基を表す。)、 $(R^{28}SO_2)_2N-$ (式中、 R^{28} は $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表す。)、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、 CH_3COCH_2CONH- 、 $CH_3SCH_2CH_2CONH-$ 、 $NCCH_2CONH-$ 、



- 5 (式中、Xは $-C(O)-$ 又は SO_2- を表し、 R^4 、 R^5 および R^6 はそれぞれ独立して、水素原子又は $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表す。)、又は、



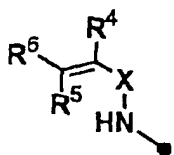
(式中、 R^7 はホルホリノ基で置換されていても良い $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表す。)を表し、

- 10 R^2 、 R^3 の残りの一方は請求項1から3のいずれかに記載の置換基を表すことを特徴とする請求項1から3のいずれか1項に記載のキナゾリン誘導体もしくはその薬学的に許容される塩、それらの水和物もしくは溶媒和物、それらの光学活性体もしくはラセミ体又はそれらのジアステレオマー混合物。

- 15 (9) 一般式 (I) において、

R^2 、 R^3 のいずれか一方は、

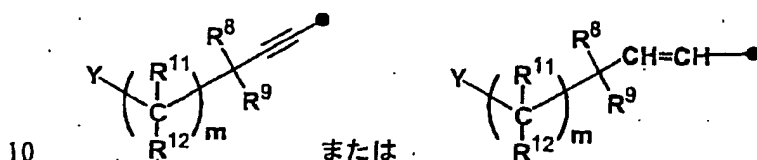
$R^{27}SO_2NH-$ (式中、 R^{27} は $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表す。)、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、又は



- 20 (式中、Xは $-C(O)-$ を表し、 R^4 、 R^5 および R^6 は水素原子を表す。)を表し、

R^2 、 R^3 の残りの一方は請求項1から3のいずれかに R^2 、 R^3 の残りの一方として記載の置換基を表すことを特徴とする請求項1から3のいずれか1項に記載のキナゾリン誘導体もしくはその薬学的に許容される塩、それらの水和物もしくは溶媒和物、それらの光学活性体もしくはラセミ体又はそれらのジアステレオマー混合物。

(10) 一般式(I)において、 R^2 、 R^3 のいずれか一方は請求項1から3のいずれか1項に R^2 、 R^3 のいずれか一方として記載された置換基を表し、 R^2 、 R^3 の残りの一方が、

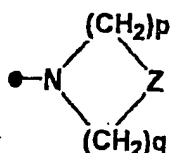


[式中、 R^8 、 R^9 はそれぞれ独立して、a) 水素原子、b) $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表わすか、又はd) R^8 と R^9 が一緒になって環を形成し、 $-O-$ 、 $-NR^{10}-$ (式中、 R^{10} は水素原子を表す。)を介していてもよい $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキレンを表し、

15 mは0または1を表し、 R^{11} 、 R^{12} は水素原子を表し、

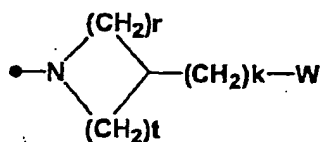
Yは、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、 $-N(R^{16})-(CO)_u-(CR^{17}R^{18})_v-(CO)_j-R^{19}$ (式中、 R^{16} は、a) 水素原子、又はb) $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表し、 R^{17} 、 R^{18} はそれぞれ独立して、水素原子を表し、uおよびjは0又は1を表し、vは2を表し、 R^{19}

20 は、水素原子、シアノ基、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、モルホリノ基、4- $C_1 \sim C_5$ アルキルピペラジーン-1-イル又はジ($C_1 \sim C_5$ アルキル)アミノ基を表す。ただし、①uおよびjが同時に0を表わす場合にはvは2を表し、② R^{19} がシアノ基を表す場合、jは0を表す。)、



{式中、p および q はそれぞれ独立して2 もしくは3 の整数を表し、

Z は—O—又は—NR²⁰— (式中、R²⁰は a) 水素原子、b) C₁～C₅アルキル
スルホニル基、c) C₁～C₅アルカノイル基、d) C₁～C₅アルコキシカル
ボニル基、又はe) シアノ基もしくはC₁～C₅アルコキシ基で置換されていて
もよいC₁～C₅アルキル基を表す。)を表す。)、又は、



{式中、r および t はそれぞれ独立して1 または2 を表し、

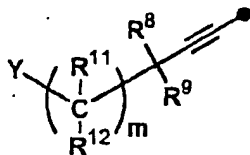
k は0 を表し、

- 10 Wは水素原子、ヒドロキシ基、C₁～C₅アルコキシ基、C₁～C₅アルカノイル
オキシ基、カルボキシル基を表す。]を表す。]で表されることを特徴とする請求
項8または9のいずれか1項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、
それらの水和物もしくは溶媒和物、それらの光学活性体もしくはラセミ体又はそ
れらのジアステレオマー混合物。

15

(11) 一般式 (I) において、R²、R³のいずれか一方は請求項1から3の
いずれか1項にR²、R³のいずれか一方として記載された置換基を表し、

R²、R³の残りの一方が、

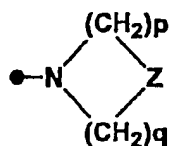


- 20 [式中、R⁸、R⁹はそれぞれ独立して、a) 水素原子、b) C₁～C₅アルコキシ

基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表わすか、又はd) R^8 と R^9 が一緒になって環を形成し、 $-O-$ 、 $-NR^{10}-$ (式中、 R^{10} は水素原子を表す。)を介していてもよい $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキレンを表し、

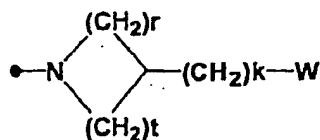
m は0または1を表し、 R^{11} 、 R^{12} は水素原子を表し、

- 5 Yは、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、 $-N(R^{16})-(CO)_u-(CR^{17}R^{18})_v-(CO)_j-R^{19}$ (式中、 R^{16} は、a) 水素原子、又はb) $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表し、 R^{17} 、 R^{18} はそれぞれ独立して、水素原子を表し、 u および j は0又は1を表し、 v は2を表し、 R^{19} は、水素原子、シアノ基、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、メルホリノ基、4- $C_1 \sim C_5$ アルキルピペラジーン-1-イル又はジ($C_1 \sim C_5$ アルキル)アミノ基を表す。
- 10 ただし、① u および j が同時に0を表わす場合には v は2を表し、② R^{19} がシアノ基を表す場合、 j は0を表す。)、



(式中、 p および q はそれぞれ独立して2もしくは3の整数を表し、

- 15 Zは $-O-$ 又は $-NR^{20}-$ (式中、 R^{20} はa) 水素原子、b) $C_1 \sim C_5$ アルキルスルホニル基、c) $C_1 \sim C_5$ アルカノイル基、d) $C_1 \sim C_5$ アルコキシカルボニル基、又はe) シアノ基もしくは $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表す。)を表す。)、又は、



- 20 (式中、 r および t はそれぞれ独立して1または2を表し、

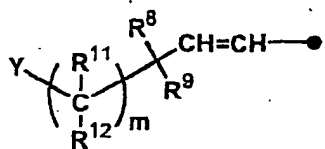
k は0を表し、

Wは水素原子、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイル

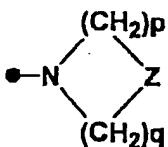
オキシ基、カルボキシ基を表す。)を表す。]で表されることを特徴とする請求項 8 または 9 項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、それらの水和物もしくは溶媒和物、それらの光学活性体もしくはラセミ体又はそれらのジアステレオマー混合物。

5

(12) 一般式 (I) において、 R^2 、 R^3 のいずれか一方は請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に R^2 、 R^3 のいずれか一方として記載された置換基を表し、 R^2 、 R^3 の残りの一方が、



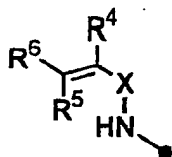
- 10 [式中、 R^8 、 R^9 はそれぞれ独立して、a) 水素原子、b) $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表し、 m は 1 を表し、 R^{11} 、 R^{12} は水素原子を表し、 Y は、



- 15 [式中、 p および q は 2 を表し、 Z は $-NR^{20}-$ (式中、 R^{20} はシアノ基もしくは $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表す。)を表す。)を表す。]で表されることを特徴とする請求項 8 または 9 に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、それらの水和物もしくは溶媒和物、それらの光学活性体もしくはラセミ体又はそれらのジアステレオマー混合物。
- 20

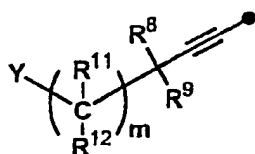
(13) 一般式 (I) において、 n は 2 を表し、 R^1 はハロゲン原子を表し、 R

²は



(式中、Xは—C(O)—を表し、R⁴、R⁵およびR⁶は水素原子を表す。)を表し、

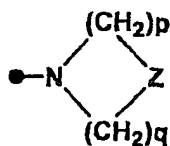
5 R³は



[式中、R⁸、R⁹はC₁～C₅アルコキシ基で置換されていてもよいC₁～C₅アルキル基を表し、mは0を表し、

Yは、—N(R¹⁶)—(CO)_u—(CR¹⁷R¹⁸)_v—(CO)_j—R¹⁹

10 {式中、R¹⁶は、C₁～C₅アルコキシ基で置換されていてもよいC₁～C₅アルキル基を表し、R¹⁷、R¹⁸は水素原子を表し、uおよびjは0を表し、vは2を表し、R¹⁹は、ジ(C₁～C₅アルキル)アミノ基を表す。ただし、①uおよびjが同時に0を表わす場合にはvは2を表し、②R¹⁹がシアノ基を表す場合、jは0を表す。}、又は



15

{式中、pおよびqは2を表し、

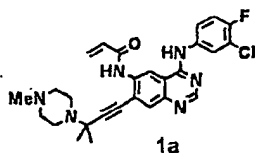
Zは—NR²⁰—(式中、R²⁰はC₁～C₅アルコキシ基で置換されていてもよいC₁～C₅アルキル基を表す。)を表す。}]で表されることを特徴とする

請求項1から3のいずれか1項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される

20 塩、それらの水和物もしくは溶媒和物、それらの光学活性体もしくはラセミ体又

はそれらのジアステレオマー混合物。

(14) 下記式 (1a)

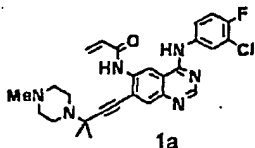


- 5 で表される請求項 1 から 13 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、それらの水和物もしくは溶媒和物、それらの光学活性体もしくはラセミ体又はそれらのジアステレオマー混合物。

(15) 薬学的に許容される塩が、トシル酸の塩である請求項 14 記載の化合物。

10

(16) 下記式 (1a)



で表される化合物のトシル酸の塩の結晶。

- 15 (17) 粉末 X 線回折パターンにおいて下記に示す特徴的吸収ピーク (2θ) のうちのいずれか 1、いずれか 2、いずれか 3、いずれか 4、いずれか 5、いずれか 6、又は、すべてのピークを有する請求項 16 記載の結晶。

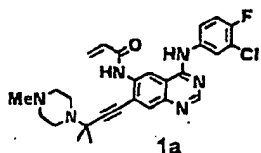
特徴的ピーク (2θ、±0.2°)

3.3°、6.6°、7.5°、9.4°、13.9°、17.4°、

20 19.1°

(18) 水和物が 1/2 水和物である請求項 14 記載の化合物。

(19) 下記式 (1a)



で表される化合物の 1 / 2 水和物の結晶。

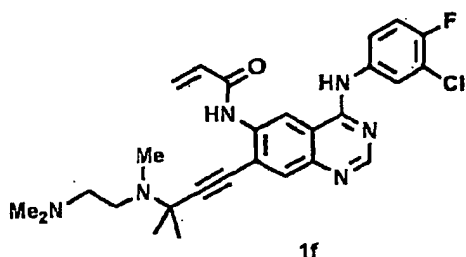
5

(20) 粉末 X 線回折パターンにおいて下記に示す特徴的吸収ピーク (2θ) のうちのいずれか 1、いずれか 2、いずれか 3、いずれか 4、いずれか 5、いずれか 6、又は、すべてのピークを有する請求項 19 記載の結晶。

特徴的ピーク (2θ、±0.2°)

10 7.1°、10.6°、11.9°、12.2°、13.8°、17.3°、
18.4°

(21) 下記式 (1f)



15 で表される請求項 1 から 13 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、それらの水和物もしくは溶媒和物、それらの光学活性体もしくはラセミ体又はそれらのジアステレオマー混合物。

(22) 請求項 1 から 20 のいずれか 1 項に記載の化合物及び薬学的に許容され
20 る担体を含んでなる医薬組成物。

(23) 請求項1から20のいずれか1項に記載の化合物を有効成分とするチロシン特異的プロテインキナーゼ阻害剤。

- 5 (24) チロシン特異的プロテインキナーゼが、EGF受容体チロシン特異的プロテインキナーゼである請求項23記載の阻害剤。

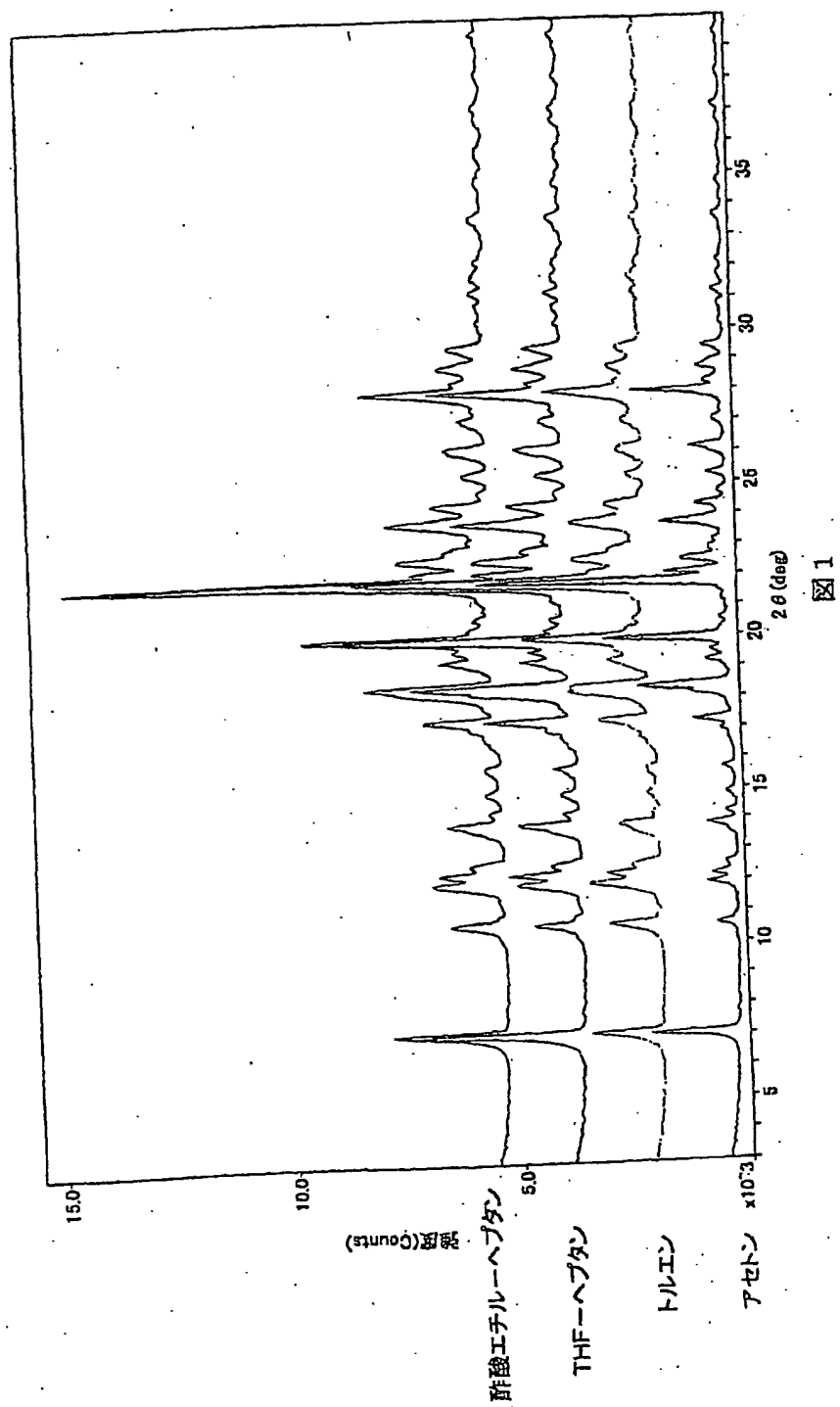
- (25) チロシン特異的プロテインキナーゼが、EGF受容体チロシン特異的プロテインキナーゼ及びHER2チロシン特異的プロテインキナーゼである請求項
10 23記載の阻害剤。

(26) 請求項1から20のいずれか1項に記載の化合物を有効成分とするチロシン特異的プロテインキナーゼの活性の亢進に起因する疾患に対する治療及び／又は予防薬。

15

(27) 抗癌剤並びに動脈硬化に基づく疾患及び乾癬に対する治療及び／又は予防のための請求項26記載の治療及び／又は予防薬。

1a·1/2H₂O A型結晶体 各種晶析溶媒のXRDチャート



1a·2TsOH A型結晶体 各種晶析溶媒のXRDチャート

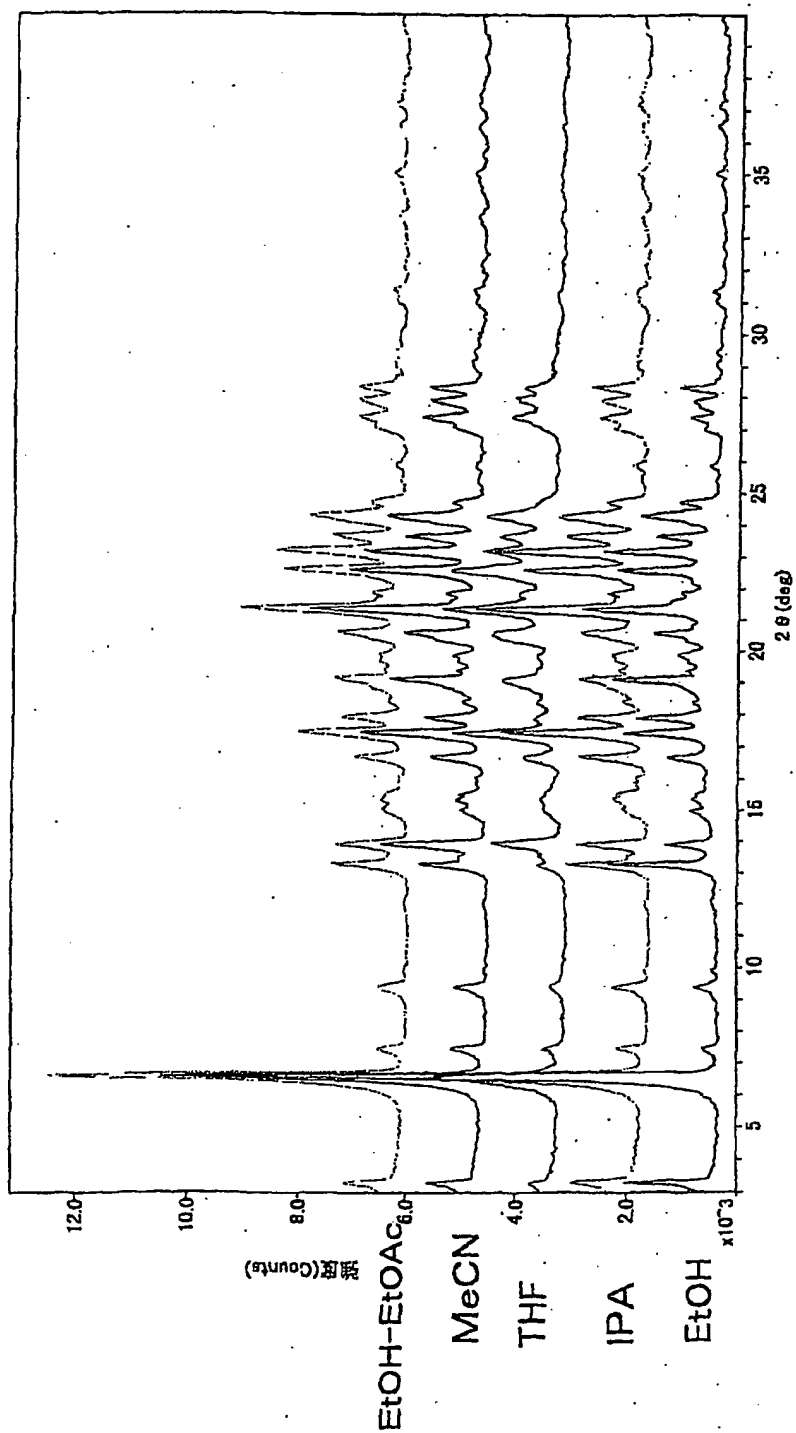


図 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/01575

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D239/94, 401/06, 401/12, 405/06, A61K31/517, 31/5377,
31/551, A61P43/00, 35/00, 9/10, 17/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D239/94, 401/06, 401/12, 405/06, A61K31/517, 31/5377,
31/551

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 10-152477 A (Pfizer Inc.), 06 June, 1998 (09.06.98), Claims & EP 837063 A	1-27

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
15 May, 2002 (15.05.02)

Date of mailing of the international search report
28 May, 2002 (28.05.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. C07D239/94, 401/06, 401/12, 405/06, A61K31/517, 31/5377, 31/551, A61P43/00, 35/00, 9/10, 17/06		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. C07D239/94, 401/06, 401/12, 405/06, A61K31/517, 31/5377, 31/551		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 10-152477 A (ファイザー・インコーポレイテツド) 1998. 06. 09, 特許請求の範囲 & EP 837063 A	1-27
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 15. 05. 02	国際調査報告の発送日 28.05.02	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 内藤 伸一	4 P 8615
	電話番号 03-3581-1101 内線 3492	